

**Aus der Klinik für Innere Medizin der Philipps-Universität Marburg**

**Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Immunologie**

**Direktor: Prof. Dr. A. Neubauer**

**Sonographische Befunde bei Nebennierenläsionen – Bedeutung der  
abdominellen Sonographie in der Nebennierendiagnostik**

**Inaugural - Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin  
dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg**

**vorgelegt von**

**Dörte Hengst  
aus Dresden**

**Marburg 2004**

**Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin  
der Philipps-Universität Marburg am: 19.02.2004  
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs**

**Dekan : Prof. Dr. Maisch  
Referent: Prof. Dr. Ch. Görg  
Korreferent: PD Dr. Stiletto**



# **INHALTSVERZEICHNIS**

## **1. Einleitung**

1.1 Anatomie der Nebennieren .....	1
1.2 Pathologie der Nebennieren .....	2
1.3 Das Inzidentalom .....	6
1.4 Bildgebende Nebennierendiagnostik .....	8
1.4.1 Transabdominelle Ultraschalldiagnostik (US) .....	9
1.4.2 Endoskopische Ultraschalldiagnostik (EUS) .....	11
1.4.3 Computertomographie (CT) .....	12
1.4.4 Magnetresonanztomographie (MRT) .....	13
1.4.5 Szintigraphie, Arteriographie und Phlebographie mit selektiver Blutentnahme .....	13
1.4.6 US-, CT- und EUS-gesteuerte Nebennieren-Punktion .....	14
1.5 Bedeutung der abdominalen Sonographie für die Diagnostik von NN-Läsionen .....	15
1.5.1 Fragestellung der Arbeit .....	22

## **2. Patienten und Methode**

2.1 Patienten und Untersuchungen .....	23
2.1.1 Definition der Einschlusskriterien .....	23
2.1.2 Definition der Ausschlusskriterien .....	24
2.2 Datenerfassung (Erfassungsbogen) .....	24
2.2.1 Personalien und Indikationsdiagnose .....	26
2.2.2 Sonographischer Nebennierenbefund und Verdachtsdiagnose .....	26
2.2.3 Endokrine Aktivität .....	28
2.2.4 Diagnosesicherung und sonographischer Verlauf .....	28
2.3 Statistik .....	30

## **3. Ergebnisse**

3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung .....	31
3.2 Indikation zur Abdomenultraschalluntersuchung .....	33
3.3 Allgemeine Beschreibung des Ultraschallbefundes der NN-Läsionen .....	34

<b>3.3.1</b> Lokalisation .....	34
<b>3.3.2</b> Größenstruktur .....	35
<b>3.3.3</b> Sonomorphologie .....	39
<b>3.4</b> Weitere Befunde der Erstabdomensonographie .....	41
<b>3.5</b> Dignität und Diagnosen der Nebennierenläsionen .....	43
<b>3.5.1</b> Diagnosesicherung und sonographischer Verlauf .....	43
<b>3.5.2</b> Dignität .....	44
<b>3.5.3</b> Diagnose .....	46
<b>3.6</b> Diagnosebezogene Beschreibung des Ultraschallbefundes der NN-Läsionen .....	49
<b>3.6.1</b> Inaktive NN-Adenome/Hyperplasien .....	49
<b>3.6.2</b> Hormonaktive NN-Adenome/Hyperplasien (M.Conn, M.Cushing und Präcushing-Syndrom, Aldosteron- und Noradrenalin- prod. Adenom, NN-Adenom/Hyperplasie bei Hypophysentumor)	50
<b>3.6.3</b> Phäochromozytom .....	53
<b>3.6.4</b> Nebennierenkarzinom .....	54
<b>3.6.5</b> Nebennierenmetastasen .....	55
<b>3.6.6</b> Sonstige Nebennierenläsionen (Myelolipom, NN-Zysten, NN-Neurofibrom, M.Addison, NN-Lymphom) .....	57
<b>3.6.7</b> Nebennierenläsionen ohne Diagnosesicherung .....	58
<b>3.7</b> Endokrine Aktivität .....	59
<b>3.8</b> Grundkrankheit der Patienten und Dignität der Nebennierenläsionen	61
<b>3.9</b> Analyse verschiedener Zusammenhänge zwischen Lokalisation, Größe und den sonomorphologischen Kriterien der Nebennierenläsionen	62
<b>3.9.1</b> Lokalisation, Größe und Indikation .....	62
<b>3.9.2</b> Sonomorphologie und Größe der Nebennierenläsionen .....	63
<b>3.9.3</b> Homogenität in Abhängigkeit der anderen sonomorphologischen Kriterien .....	66
<b>3.9.4</b> Zusammenhänge innerhalb der sonomorphologischen Kriterien	67
<b>3.10</b> Vergleich der verschiedener Kriterien - benigner, maligner und unklarer NN-läsionen .....	67
<b>3.10.1</b> Dignität und Patientenalter .....	68
<b>3.10.2</b> Dignität und Patientengeschlecht .....	69

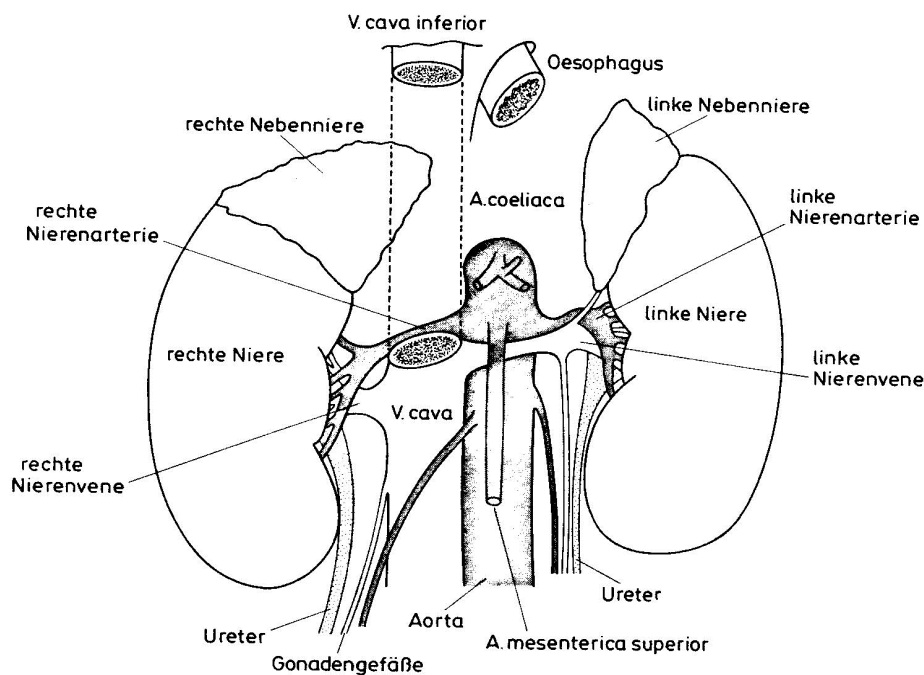
<b>3.10.3</b> Dignität und Nebennierenlokalisation .....	69
<b>3.10.4</b> Dignität und Nebennierengröße .....	70
<b>3.10.5</b> Dignität und Nebennierensonomorphologie .....	71
<b>3.10.6</b> Vorhersage der Dignität .....	73
 <b>4. Diskussion</b>	
<b>4.1</b> Bedeutung der eigenen Ergebnisse und Fehlermöglichkeiten .....	75
<b>4.2</b> Alter- und Geschlechtsverteilung .....	78
<b>4.3</b> Lokalisation und Größe der Nebennierenläsionen .....	79
<b>4.4</b> Sonographisches Bild der NN-Läsionen in Bezug zu Dignität, Diagnose und endokriner Aktivität .....	82
<b>4.5</b> Analyse der Zusammenhänge der sonographischen Kriterien benigner und maligner NN-Läsionen .....	86
<b>4.6</b> Differenzierungsmöglichkeiten von NN-Läsionen mit Hilfe der Ultraschalldiagnostik .....	87
 <b>5. Zusammenfassung</b> .....	90
 <b>6. Literaturverzeichnis</b> .....	92
 <b>7. Anhang</b> .....	104

# 1. Einleitung

## 1.1 Anatomie der Nebennieren

Die Nebennieren befinden sich im oberen Retroperitoneum, zusammen mit den Nieren im perirenal Fettgewebe innerhalb der Fascia Gerota. Das rechte Organ liegt unmittelbar dorsal der V.cava inferior, es hat eine eher trianguläre Form im Sagittalschnitt, im Querschnitt ähnelt es einem Komma oder umgekehrten V. Die linke Nebenniere liegt in direkter Nachbarschaft zur Aorta. Während sie im Sagittalschnitt eher halbmondförmig aussieht und bis zum Nierenhilus reichen kann, ist sie im Querschnitt meist umgekehrt Y- oder V-förmig konfiguriert (16, 97). Durch die Formvarianten der Nebenniere in den verschiedenen Schnittebenen kommen auch unterschiedliche Formdarstellungen in den bildgebenden Untersuchungen zu stande.

**Abb. 1.1:** Anatomie der Nebennieren



Die Nebennierengröße variiert beim Erwachsenen in folgenden Grenzen: Länge 4 - 6 cm, Breite 2 - 3 cm, Schenkeldicke 3 - 6 mm. Das Gewicht einer normalen Nebenniere liegt durchschnittlich bei 4 - 5 g (98). Neugeborene weisen ein Nebennierengewicht von 6 - 8 g auf, im ersten Lebensjahr reduziert es sich, hauptsächlich durch Involution der Rinde, auf 1 - 2 g (16). Bei erhöhter ACTH-Ausschüttung kann es zu NN-Hyperplasien

kommen, das Nebennierengewicht kann dann bis zu 14 g betragen, diese Übergänge sind jedoch fließend und haben nicht in jedem Fall klinische Relevanz (20, 34, 89, 98).

Die Nebenniere setzt sich aus 2 verschiedenen Anteilen zusammen, man kann die etwas breitere gelbbraune Rinde vom schmalen grau-rötlichen Mark unterscheiden. Die Nebennierenrinde (NNR) besteht aus 3 Abschnitten, in denen die verschiedenen NNR-Hormone produziert werden. Direkt unter der Kapsel liegt die Zona glomerulosa (Mineralocortikoide, z.B. Aldosteron) nach innen folgen die Zona fasciculata (Glucocorticoide, z.B. Cortisol) und die Zona reticularis (Androcorticoide z.B. Androgen). Die Produktion dieser Hormone unterliegt dem Regelkreis von Hypothalamus und Hypophyse und ist ACTH-abhängig, insbesondere die Cortisolproduktion.

Das Nebennierenmark (NNM) macht nur etwa 10 % des Gesamtorgans aus. Es geht aus dem Neuroderm hervor und besteht aus Abkömmlingen von Sympathikoblasten, es wird auch als sympathisches Paraganglion bezeichnet. Im Mark finden sich adrenalin- und noradrenalin-produzierende Zellen.

## **1.2 Pathologie der Nebennieren**

Tumore der NNR sind meist benigne (14, 38), primäre NNR-Karzinome kommen äußerst selten vor (64). NNR-Tumore können endokrin aktiv als auch inaktiv sein. Aktive Rindentumore (benigne wie auch maligne) verursachen je nach Art des überproduzierten Hormons meist Krankheitsbilder mit typischer Klinik, sie können aber auch subklinisch oder inapparent verlaufen.

Durch Überproduktion von Cortisol entsteht das Krankheitsbild des M.Cushing mit Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Stria rubrae, Atrophie der Haut, Hypertonie, diabetischer Stoffwechsellaage, Osteoporose, Amenorrhoe, psychischen Veränderungen. In ca. 80 % der Fälle wird der Hyercortisolismus sekundär bzw. zentral durch einen Hypophysentumor (1932 von dem Neurochirurgen H. Cushing erstmals beschrieben) und der damit verbundenen erhöhten ACTH-Sekretion ausgelöst, in diesen Fällen kommt es zur bilateralen NNR-Hyperplasie. In 10 - 20 % handelt es sich um ein NNR-Adenom, NNR-Karzinome produzieren selten isoliert Cortisol. Erhöhte Werte freien Cortisols im Plasma und/oder 24 h-Urin sichern die Diagnose. Bilaterale Hyperplasien werden in der Regel konservativ behandelt. Adenome bzw. Karzinome müssen operativ behandelt werden, dabei ist zu beachten, dass es durch Atrophie der kontralateralen Nebenniere postoperativ zum M.Addison kommen kann.

An dieser Stelle soll auch das subklinische- oder Prä-Cushing-Syndrom erwähnt werden (von Charbonnel et al. (11) 1981 erstmals beschrieben), es wird häufig zufällig entdeckt (72). Die Patienten sind frei von "Cushing-Symptomen", haben in der Regel eine normale Cortisolexkretion, die Tagesrhythmik kann abgeschwächt oder aufgehoben sein, ACTH ist normal oder erniedrigt. Das entscheidende diagnostische Kriterium ist der Dexamethason-Kurztest in dem sich Cortisol nur unzureichend supprimieren läßt. Die Ursache ist in der Regel ein Adenom, welches auch hier zur Atrophie der kontralateralen Nebenniere führen kann. Eine operative Behandlung wird derzeit noch kontrovers diskutiert (4, 37, 41, 72).

Eine Läsion der aldosteronproduzierenden Zellen der NNR führt zum Krankheitsbild des M.Conn (von Conn (13) 1955 erstmals beschrieben), mit Hypertonie, Hypokaliämie, Hybernatriämie, metabolische Alkalose, Polyurie, Muskelschwäche und EKG-Veränderungen. In ca. 80 % der Fälle liegt ein solitäres Adenom und in höchstens 20 % eine bilaterale Hyperplasie vor, aldosteronproduzierende Karzinome sind äußerst selten. Erhöhte Aldosteronsekretion zusammen mit erniedrigter Reninaktivität sichern die Diagnose. Die bildgebende Diagnostik von Aldosteronomen ist nicht immer ganz einfach, da sie in der Regel relativ klein sind, Glodny et al. (28):  $1,9 \text{ cm} \pm 0,7 \text{ cm}$ .

Das dritte Überfunktionssyndrom der NNR beruht auf einem autosomal rezessiv erblichem Enzymdefekt in der Cortisolsynthese, zu 90 % ist die 21-Hydroxylase betroffen. Durch eine verminderte Cortisolsynthese, kommt es über verstärkte ACTH-Stimulation zur vermehrten Androgenproduktion. Klassischer Weise kommt es im Säuglingsalter zur Manifestation, es finden sich aber auch sogenannte "Late-onset"-Formen die sich erst in der Pubertät oder später manifestieren. Das klinische Merkmal des Androgenitalen Syndroms (AGS) ist die Virilisierung, bei Mädchen kommt es zum Pseudohermaphroditismus femininus und bei Knaben zur Pubertas praecox. In bis zu 50 % ist das AGS mit einem Salzverlustsyndrom vergesellschaftet, dieses äußert sich mit Erbrechen, Durchfällen, zum Teil schweren Elektrolytstörungen und Exikose. Die dauernde ACTH-Stimulation bedingt eine bilaterale NNR-Hyperplasie, die Therapie besteht in der lebenslangen Glucocorticosteroids substitution, eventuell in Kombination mit einem Mineralocorticoid. Androgen- bzw. Östrogen-produzierende Tumore der NNR sind sehr selten, relativ oft handelt es sich dann um Karzinome (79).

Häufiger als endokrin aktive NNR-Läsionen finden sich inaktive Adenome. Durch den

regelmäßigen Einsatz von Ultraschall und CT sind sie eine häufige Diagnose geworden (101/313 NN-Läsionen, Strunk et al.(90)) und oft Zufallsbefunde, sogenannte "Inzidentalome" (134/172 NN-Läsionen, Reincke u. Alolio (73)). Sie werden hauptsächlich nach dem 40. Lebensjahr beobachtet, Patienten mit Hypertonie, kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes sind bevorzugt betroffen (18, 36). Sie bedürfen in der Regel keiner Therapie, müssen jedoch von asymptomatischen aktiven und von malignen NN-Tumoren differenziert werden.

Das NNR-Karzinom ist mit einer Inzidenz von 1 - 2 Fällen pro einer Million der Bevölkerung oder 0,02 - 0,2 % aller Karzinome (64) ein sehr seltener, aber meist hochmaligner Tumor. Er kommt bevorzugt im 3. - 5. Lebensjahrzehnt vor. Etwa die Hälfte dieser Tumore sind endokrin aktiv, dabei können alle Rindenüberfunktions-Syndrome in Erscheinung treten (75). Häufig wird jedoch ein variables Muster von Steroiden produziert, so daß Mischtypen von Cushing-Syndrom mit Virilisierung, seltener Zeichen von Mineralocorticoid- oder Östrogen-Überproduktion beobachtet werden. Im Kindesalter findet man fast ausschließlich aktive Karzinome, bei älteren Patienten dagegen eher inaktive (16, 35). Symptome treten oft erst bei entsprechender Tumorgroße auf: Flanken- oder Bauchschmerzen, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust. Aktive Karzinome können durch ihre endokrine Symptomatik etwas früher entdeckt werden. Oft bestehen bei Diagnosestellung bereits Metastasen, bevorzugt in Leber, Lunge, Knochen, Lymphknoten, Peritoneum und Pleura (47, 63, 101).

Die Klinik der NNR-Insuffizienz, M.Addison, (1855 von Th. Addison erstmals beschrieben) hängt vom Ausmaß der Schädigung der NNR ab und reicht vom Fehlen jeglicher Symptome bis zur lebensbedrohlichen Addison-Krise. Vordergründige Symptome sind Schwäche, Hyperpigmentierung, Gewichtsverlust, Dehydratation, sowie niedriger Blutdruck. Es wird die primäre Insuffizienz durch direkte Schädigung der Nebenniere mit erhöhten ACTH-Spiegeln, von der sekundären Form durch verminderte Stimulation der Nebenniere unterschieden. Die frühere klassische Ursache war die bilaterale Nebennierentuberkulose (Abb. 1.13), heute findet man eher Autoimmun-adrenalitiden, seltener NN-Metastasen, Infektionskrankheiten bzw. Entzündungen der Nebenniere, sehr selten Amyloidose. Eine akute NNR-Insuffizienz kann hervorgerufen werden durch Adrenalektomie, Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom, Einblutungen perinatal, bei herabgesetzter Gerinnung, Septikämien, oder traumatisch (49).

Eine Überfunktion des NNMs wird beim Erwachsenen durch ein Phäochromozytom

(1886 erstmals von Frankel beschrieben) hervorgerufen, im Kindesalter findet man das Neuroblastom der Nebenniere. Der Ausfall oder eine Unterfunktion des NNM wird in der Regel durch die sympathischen Ganglien kompensiert.

Aus differenzierten Markzellen des chromaffinen Gewebes können sich benigne wie auch maligne Phäochromozytome entwickeln (16), in einer Autopsiestudie sind sie mit einer Inzidenz von 0,13 % nachgewiesen worden (91). Sie entstehen zu 90 % im NNM, ansonsten gilt in etwa die sogenannte 10 % Regel: 10 % kommen bilateral vor, 10 % extraadrenal (in den Paraganglien), 10 % multipel, in ca. 10 % liegt eine familiäre Häufung vor und ca. 10 % sind maligne. Phäochromozytome produzieren Katecholamine (hauptsächlich Noradrenalin, etwas seltener Adrenalin und sehr selten Dopamin) und rufen dadurch Kopfschmerzen, Herzklopfen, Schwitzen, Blässe, Brustschmerzen, Gewichtsverlust hervor. In 61 - 98 % der Fälle besteht eine persistierende oder paroxysmale Hypertonie (55, 56, 61, 84). Die Diagnose wird in erster Linie durch die erhöhte der Katecholaminausscheidung (Vanillinmandelsäure, Metanephrine) gesichert. Immer wieder werden auch symptomarme oder symptomlose Phäochromozytome entdeckt bzw. erkannt, diese sind meist etwas größer als symptomatische Tumore (61, 92) und weisen in der Regel einen geringeren Umsatz mit nur leicht erhöhten Katecholaminwerten auf (55). Maligne Phäochromozytome sind histologisch kaum von benignen zu differenzieren, sichere Malignitätskriterien sind nur der Nachweis von Metastasen (hauptsächlich regionäre paraaortale Lymphknoten, Skelett und Leber) oder Invasivität.

Das Neuroblastom ist ein typischer hochmaligner Tumor des Kindesalters. Er entsteht aus undifferenzierten Neuroektodermzellen, ist hauptsächlich im Abdomen lokalisiert und da am häufigsten im NNM. Bei Entdeckung ist er meist schon sehr groß, zu 90 % werden Katecholamine bzw. deren Derivate produziert, trotzdem findet man selten eine endokrine Symptomatik (79).

Seltene Tumore des NNM sind die benignen Ganglioneurome, sie gehen von reifen Ganglienzellen aus und können auch im paravertebralen Grenzstrang lokalisiert. Häufig finden sie sich bei jüngeren Patienten (16). Ganglioneuroblastome sind sehr seltene bösartige Tumore des sympathischen Nervengewebes aus Ganglienzellen und Neuroblasten (79). Benigne Neurofibrome können in Einzelfällen in der Nebenniere vorkommen, hauptsächlich im Rahmen der Neurofibromatose-Recklinghausen, sie bestehen aus gewucherten Schwann-Zellen und Fibroblasten (79).



Weitere seltenere Raumforderungen der Nebenniere sind: Zysten, Myelolipome, Hämatome, Hämangiome, Teratome. Myelolipome, 1905 von E. Gierke (26) erstmals beschrieben, bestehen aus Knochenmarksgewebe und Fettzellen. Sie sind benigne und endokrin inaktiv, die Etiologie ist noch unklar (15). Nebennierenzysten werden differenziert in echte endotheliale, epitheliale oder parasitäre und Pseudozysten. Pseudozysten entwickeln sich häufig aus Einblutungen, Abszessen oder nekrotischen Arealen.

Die Nebennieren sind häufiger Sitz hämatogener Metastasen, in Autopsiestudien über metastasierte Malignome waren sie in 25 - 27 % betroffen. Damit steht die hämatogene Metastasierung in die Nebennieren, an 3. - 5. Stelle nach Leber, Lunge, (Knochen, Pleura). Eine besonders hohe Inzidenz von NN-Metastasen haben Mamma-, Bronchial-, Magen-, Colorektale Karzinome und das maligne Melanom (2, 29). Ein bis zwei Drittel der NN-Metastasen kommen bilateral vor (22, 66). NN-Metastasen kommen in jeder Größe vor, die Differenzierung zu benignen NN-Adenomen ist nicht immer einfach. Es kommt selten zur NNR-Insuffizienz, bei paraneoplastischer ACTH-Produktion besteht in den metastatisch befallenen Nebennieren zugleich eine NNR-Hyperplasie (16). Der Befall der Nebenniere im Rahmen lymphatischer Systemerkrankungen findet sich bevorzugt beim Non-Hodgkin-Lymphom (Häufigkeit 4 %). Auch NN-Lymphome kommen meist beidseitig vor, sie sind von Metastasen praktisch nicht zu unterscheiden (69).

### **1.3 Das Inzidentalom**

Definition: Ein "adrenales Inzidentalom" ist ein Nebennierentumor, der mit einem bildgebendem Verfahren zufällig entdeckt wurde ohne dass es vorher anamnestische oder klinische Hinweise darauf gab bzw. ohne dass diese Hinweise erkannt oder richtig interpretiert wurden (37). Die jeweilige Indikation zur radiologischen Untersuchung, die zur Entdeckung des Tumors geführt hat, ist also nicht die Abklärung der NN-Morphologie. NN-Tumoren die im Rahmen einer Primärtumor- oder Metastasensuche bzw. beim Tumorstaging entdeckt werden sind keine Inzidentalome. Manche Autoren bezeichnen bei eindeutiger radiologischer Diagnose auch Myelolipome und Zysten nicht als Inzidentalome (27). Die Bezeichnung Inzidentalom ist also eine Definition keine Diagnose, dieser Begriff kann viele verschiedene Entitäten beinhalten (5).

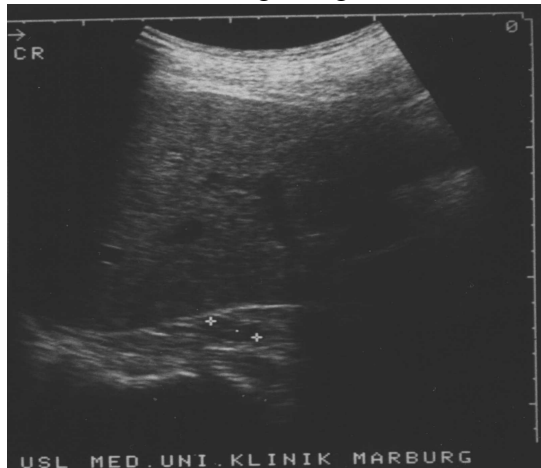
Durch den zunehmenden Einsatz bildgebender Verfahren wie US, CT, MRT und deren Weiterentwicklung mit verbessertem Auflösungsvermögen sowie vereinfachter

technischer Handhabung werden Inzidentalome immer häufiger entdeckt. Die Inzidenz von Inzidentalomen bei CT-Untersuchungen wird mit 0,4 - 1,3 % angegeben (1, 7, 27, 38, 70). Es konnte aber bereits schon früher in groß angelegten Autopsiestudien eine relativ hohe Inzidenz 1,41 - 8,7 % von NN-Adenomen nachgewiesen werden (1, 12, 36, 51, 77, 86). Dobbie (18) wies Mikroadenome und kleine und kleinste noduläre Hyperplasien an über 50 % autopsierter Nebennieren nach. Er beobachtete diese Veränderungen insbesondere bei Patienten mit Hypertonie, kardiovaskulären Erkrankungen und im höheren Lebensalter und nahm an, dass dies einem Alterungsprozeß entspricht der sich durch Gefäßveränderungen und Ischämien entwickelt.

Überdurchschnittlich häufig finden sich Inzidentalome bei Patienten mit einzelnen oder mehreren Faktoren des metabolischen Syndroms, Frauen sind öfter betroffen als Männer. In der Mehrzahl der Fälle werden letztlich endokrin inaktive NNR-Adenome bzw. Hyperplasien diagnostiziert (41, 73). Es werden aber auch immer wieder klinisch unauffällige Phäochromozytome und kleine NNR-Karzinome gefunden (5), auch der Begriff des Präcushing-Syndroms fällt in diesem Zusammenhang öfter. Inzidentalome entpuppen sich dagegen kaum als sekundäre NN-Malignome, da dies einem fortgeschrittenen Tumorstadium entspricht und dann in der Regel bereits entsprechende allgemeine Tumorsymptome vorliegen. Weitere Diagnosen zufällig entdeckter NN-Läsionen können sein: Myelolipom, Zyste, Ganglioneurom, Aldosteronom, Hämatome, knotige Hyperplasien (73). Für die weiterführende Diagnostik nach Entdeckung eines Inzidentaloms gibt es derzeit noch kein einheitliches Konzept, eine mehr (37) oder weniger (76) breite laborchemische Basisdiagnostik sollte durchgeführt werden, um Phäochromozytome und hormonproduzierende NN-Tumore weitgehend auszuschließen, sowie kurzfristige Kontrolluntersuchungen zur Klärung schnellen Wachstums (27, 92). Ein wichtiges Kriterium für die Operationsindikation stellt in fast allen Inzidentalomstudien, die per US oder CT gemessene Größe des Inzidentaloms dar. Relativ einig ist man sich darüber NN-Läsionen >6 cm generell zu operieren und unauffällige NN-Läsionen < 3 cm innerhalb des nächsten halben Jahres zu kontrollieren. In der Größenordnung 3 - 6 cm großer NN-Läsionen bestehen allerdings unterschiedliche Auffassungen. Einerseits sind NN-Karzinome extrem selten kleiner als 6 cm (14), andererseits wurden bereits 2 cm große beobachtet (5), so dass die Empfehlungen bezüglich der Operationsindikation unter Beachtung des Operationsrisikos variieren: Copeland > 6cm; Terzolo et al. > 5cm; Angeli et al. und Herrera et al. > 4cm; Beldegrun

et al. > 3,5cm; Prinz et al. > 3cm; Seddon et al. - generell OP. Endokrin aktive und karzinomverdächtige NN-Läsionen sollten natürlich generell operiert werden.

**Abb. 1.2:** Inzidentalom rechts 1,7 cm, bei Kontrolluntersuchungen keine Größenänderung; Diagnose: inaktives NN-Adenom/Hyperplasie



#### **1.4 Bildgebende Nebennierendiagnostik**

Zur Darstellung der Nebennieren stehen in erster Linie Ultraschall (US) und Computertomographie (CT) als nicht-invasive Verfahren zur Verfügung, wobei die transabdominelle Sonographie hauptsächlich als Screening-Verfahren eingesetzt wird. Sie ist kostengünstig, heutzutage überall verfügbar, unkompliziert zu handhaben und durch ihre fehlende Strahlenbelastung in der Pädiatrie das wichtigste diagnostische Verfahren (59). Nachteilig ist die Beeinträchtigung der Methode durch Adipositas, Fettleber und (Magen/Darm)-Luftüberlagerungen, diesen kann teilweise mit entblähenden Maßnahmen und Nüchtern-Untersuchungen entgegen gewirkt werden. Die Sonographie ist entscheidend von der Erfahrung des Untersuchers abhängig, insbesondere die Darstellung des in der Tiefe gelegenen Retroperitoneums (33).

Die CT ist derzeit das Verfahren der Wahl zur morphologischen Beurteilung der Nebennieren, durch hohes Auflösungsvermögen sind exakte Abbildungen möglich, nachteilig ist die Beschränkung der Darstellung auf die transversale Ebene, sowie die Strahlenbelastung. Durch Dichtemessungen können teilweise Aussagen zur Gewebedifferenzierung gemacht werden (65). Im Gegensatz zur Sonographie sind hier die Untersuchungsbedingungen sehr schlanker Patienten mit wenig retroperitonealem Fettgewebe schlechter (97).

Weiterhin steht die Magnetresonanztomographie (MRT) in immer breiterem Maß zur Verfügung, von ihr erhofft man sich exaktere Gewebedifferenzierungsmöglichkeiten (74). Ein weiteres relativ neu hinzugekommenes Untersuchungsverfahren ist die Endosonographie, auch von ihr sind grössere diagnostische Zugewinne bezüglich der Nebennieren zu erwarten (43).

Zur Abklärung bestimmter funktioneller Veränderungen der Nebennieren steht die Szintigraphie zur Verfügung. Die Phlebographie mit selektiver Blutentnahme kommt nur noch in Einzelfällen zur Anwendung und die Angiographie wurde fast vollständig von US, CT und MRT abgelöst.

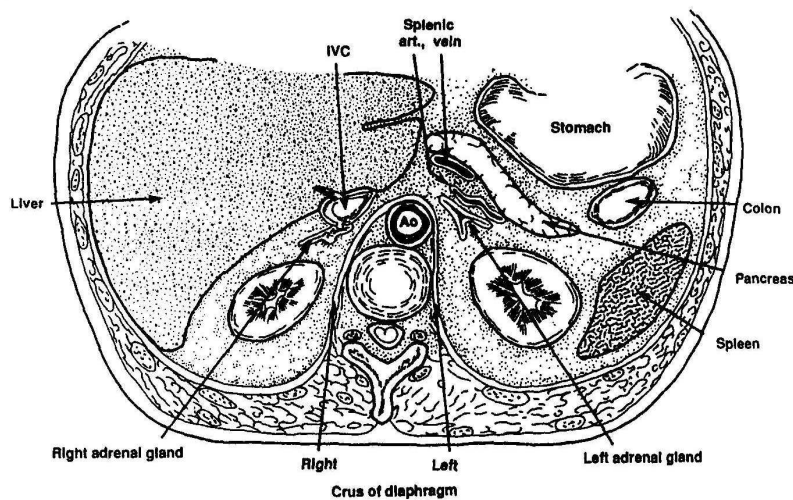
Bei der Entdeckung von NN-Tumoren ist differenzialdiagnostisch an Prozesse der Leber, des oberen Nierenpols und Lymphknoten rechtsseitig und an Prozesse des Pankreas, der Milz, des oberen Nierenpols, sowie vorgetäuschte Raumforderungen (Kardia, große Gefäße, Nebenmilz, Darmanteile, Zwerchfellschenkel) oder vergrößerte Lymphknoten linksseitig zu denken.

#### **1.4.1 Transabdominelle Ultraschalldiagnostik (US)**

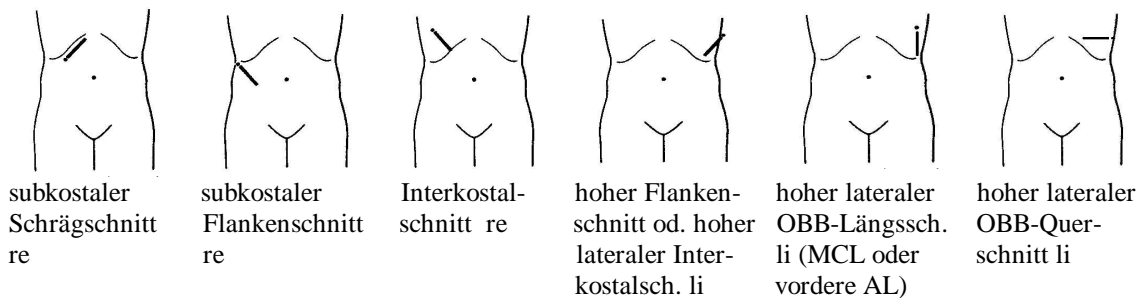
Die geringe Größe und die versteckte Lage der Nebennieren erklären die diagnostischen Schwierigkeiten der transabdominellen Sonographie. Moderne Real-time-Geräte mit 3,5 MHz Transducern ermöglichen jedoch inzwischen eine recht gute und zuverlässige Darstellung von NN-Raumforderungen > 2 cm. Die Größenangaben sind der der CT vergleichbar, des weiteren ist eine gewisse morphologische Beurteilung möglich, nicht aber die Bestimmung der Dignität (24, 34, 50).

Als günstige Schnittführungen zur Darstellung der Nebennieren und ihrer Veränderungen haben sich erwiesen rechts: subkostaler Schrägschnitt, subkostaler Flankenschnitt, Interkostal- oder hoher Flankenschnitt, Interkostaler lateraler Längs- und Querschnitt; links: hoher Flankenschnitt, Interkostaler lateraler Längs- und Querschnitt, (subkostaler Flankenschnitt). Leitstruktur für die rechte NN-Region ist die V.cava inf. zwischen Zwerchfell und rechter Nierenvene, für die Darstellung der linken NN-Region orientiert man sich an Milz, oberem Nierenpol und Aorta. In der Regel wird in Rückenlage geschallt, bei lateralen Schnitten, insbesondere links, kann auch die entsprechende Seitenlage (linke NN - Rechtsseitenlage) hilfreich sein, sowie die Untersuchung bei tiefer Inspiration (34, 39, 50, 81, 97).

**Abb. 1.3:** Schematischer Oberbauchquerschnitt



**Abb. 1.4:** Schnittebenen der NN-Sonographie

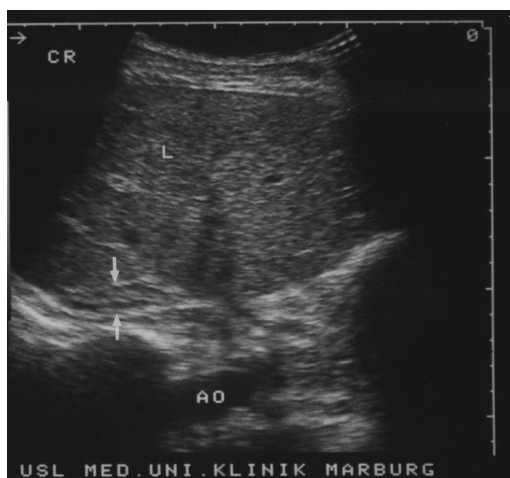


In Bezug auf die Entdeckung von NN-Läsionen erreicht das Verfahren Sensitivitäten von 71 - 89 % und Spezifitäten von 61 - 93 % (3, 68, 83, 93). Ältere Studien (80, 96) im aufwendigeren Compound-Verfahren zeigten bessere Ergebnisse (Sens. 90 - 97 %, Spez. 95 - 97 %), die heute jedoch so nicht erreicht werden. Der Nachweis normaler Nebennieren bzw. NN-Region, sehr kleiner Adenome oder Hyperplasien gelingt auch erfahrenen Untersuchern nicht regelmäßig (32, 93). Die exakte Echostruktur der normalen Nebenniere (hell-dunkel-hell-dunkel-hell – Fettkapsel-NNR-NNM-NNR-Fettkapsel) lässt sich nur sehr selten darstellen (Abb. 1.5), es wird vielmehr von der normalen NN-Region, als echoreiches dreieckiges Areal gesprochen (34). Die rechte Nebenniere lässt sich auf Grund der Lage zur Leber, die in der Regel optimal als Schallfenster genutzt werden kann besser und zuverlässiger darstellen als die linke (39, 100). In der Literatur findet man sehr unterschiedliche Angaben über Trefferquoten in der Darstellung normaler Nebennieren, rechtsseitig konnten sie in 68 - 97 % und linksseitig

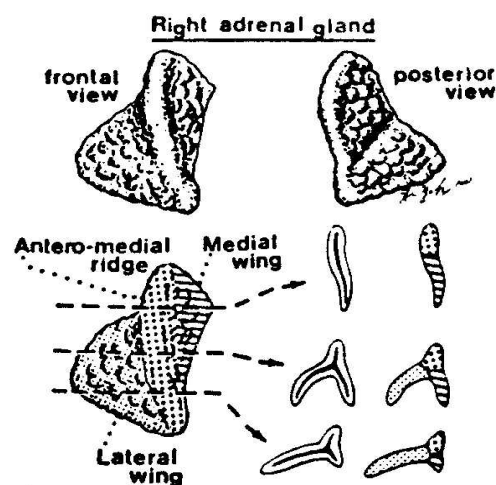
in 9 - 90 % visualisiert werden (32, 58, 68, 96, 100). Marchal et al. (58) gelang sogar die Differenzierung von Rinde und Mark in 13 % der Fälle.

Im Gegensatz dazu lassen sich die Nebennieren gesunder Neugeborener annähernd konstant nachweisen (rechts 97 - 100 %, links 83 - 96 %), dort ist es außerdem fast immer möglich die echoarme Rinde vom echoreichen Mark abzugrenzen. Aber bereits nach 5 - 6 Lebensmonaten ist dies kaum noch möglich und nach dem 1. Lebensjahr hat die kindliche Nebenniere die Morphologie der adulten (42, 67).

**Abb. 1.5a:** Sonogramm einer normalen NN-Formation rechts



**Abb. 1.5b:** schematische Darstellung der rechten NN (Yeh et al., Hospimedica, 9, 37, 1991)



Eine weitere in der NN-Diagnostik jedoch untergeordnete Funktion des Ultraschalls ist die Messung von Flußgeschwindigkeiten mittels Doppler-Effekts. Mit der farbcodierten Duplexsonographie kann der Blutfluß sichtbar gemacht und gemessen werden (88).

#### **1.4.2 Endoskopische Ultraschalldiagnostik (EUS)**

Eine bessere Darstellbarkeit insbesondere der linken Nebenniere und ihrer Veränderungen bietet die Endosonographie. Initial wurde sie zur besseren Darstellung des Pankreas entwickelt, es können aber auch in der NN-Diagnostik erhebliche diagnostische Zugewinne im Vergleich zur konventionellen Sonographie erreicht werden. Man kann mit hochauflösenden Schallköpfen (7,5 MHz) aus nur 1-2 cm Distanz das endokrine Organ darstellen, vergleichbar der Sonographie von Schilddrüse oder Hoden (43). Die Differenzierung von Mark und Rinde ist möglich, des weiteren können endoskopisch geführte Feinnadelbiopsien leichter durchgeführt werden (10). Da dieses Verfahren recht

aufwendig und unangenehm für die Patienten ist, sollte doch eine begründete Indikation vorliegen.

Zur Untersuchung der rechten Nebenniere wird das Endosonoskop im Duodenum, zur Untersuchung der linken im Magen platziert. Aufgrund ihres Lipidgehaltes stellen sich die Nebennieren etwas echoreicher als das Nierenparenchym dar. Schwierigkeiten in der Darstellung der Nebennieren können durch untypische anatomische Verhältnisse bzw. nach Operationen des Gastrointestinaltraktes entstehen (43).

Kann et al. (44) konnte die rechte wie auch die linke Nebenniere in 98 % der Fälle endosonoskopisch exakt darstellen und beurteilen, im Vergleich zur konventionellen Sonographie erzielte er einen diagnostischen Zugewinn von 60 %. Chang et al. (10) und Dietrich et al. (17) waren nicht so erfolgreich in der endosonoskopischen Untersuchung der rechten Nebenniere, konnten aber die linke Nebenniere mit einer Treffsicherheit von 97 bzw. 98 % darstellen. Sie empfehlen daher die Kombination der EUS mit der konventionellen Sonographie, mit der Dietrich et al. (17) eine Treffsicherheit von 99 % bezüglich der rechten Nebenniere erreichte. Mit CT bzw. MRT wurden im Vergleich zur EUS keine zusätzlichen diagnostischen Informationen bezüglich der Nebennieren gewonnen (44). Da die Endosonographie in der Lage ist kapsuläre Strukturen zu identifizieren, kann sie möglicherweise helfen zwischen Adenom und Hyperplasie zu differenzieren.

#### **1.4.3 Computertomographie (CT)**

Die normalen Nebennieren sind bei Vorhandensein von ausreichend retroperitonealem Fettgewebe in mehr als 95 % der Fälle computertomographisch sichtbar, sie haben einen durchschnittlichen Absorptionswert von 25 HE (33, 95). Die Treffsicherheit der CT in Bezug auf NN-Tumoren ist der der Sonographie in der Regel überlegen, sie wird mit 90 - 98 % angegeben. Das diagnostische Defizit wird hauptsächlich durch Läsionen < 1 cm und Hyperplasien verursacht (3, 80, 83). Durch Dichtemessungen können morphologische Tumoreigenschaften (Nekrosen, Fettgehalt, Verkalkungen) nachgewiesen werden (21). Adenome weisen auf Grund ihres relativ hohen Fettgehalts niedrige Dichtewerte auf. Für den Nachweis von Verkalkungen ist die CT das geeignetste Verfahren, die Differenzierung zwischen Mark und Rinde gelingt jedoch nicht.

McNicholas et al. (57) konnten auf der Basis der nativ-CT-Dichtewerte 2/3 der NN-Läsionen von Tumorpatienten richtig klassifizieren (alle Läsionen < 0 HE waren

Adenome, alle Läsionen > 20 HE waren Metastasen, zwischen 0 und 20 HE befanden sich 6 Adenome und 5 Metastasen). Andere Studien weisen Vorhersagewahrscheinlichkeiten für benigne NN-Läsionen von 85 - 100 % auf (8, 52). Weitere Informationen kann die intravenöse Kontrastmittelapplikation geben, Phäochromozytome reichern KM stärker an als z. B. inaktive Adenome (8, 65). Trotzdem ist es mittels CT nicht immer möglich alle NN-Läsionen bezüglich ihrer Dignität sicher einzuordnen, es bleibt eine diagnostische Lücke, speziell im Densitivitätsbereich 10 - 40 HE. Die Differenzierung zwischen kleineren Metastasen, kleinen Phäochromozytomen und Adenomen ist oft nicht möglich (40).

#### **1.4.4 Magnetresonanztomographie (MRT)**

Die MRT besitzt im Vergleich zur CT ein etwas geringeres Auflösungsvermögen, dies wird jedoch kompensiert durch einen sehr hohen Weichteilkontrast und den Vorteil der Darstellung in allen Ebenen, außerdem entfällt die Strahlenbelastung. Die Treffsicherheit der MRT bezüglich normaler Nebennieren und raumfordernder Prozesse ist der, der CT gleichzusetzen (71, 82), durch kontrastreichere Weichteildarstellungen wird aber eine bessere Gewebedifferenzierung möglich. Auch die MRT bietet die Möglichkeit dynamischer Kontrastmittelaufnahmen (54). T1-betonte Sequenzen eignen sich zur morphologischen Beurteilung, die T2-Wichtung dient der Gewebecharakterisierung, auch die Signalintensitätsdifferenz zwischen T1- und T2-Wichtung kann diagnostische Hinweise geben (21, 74). Von besonderer Bedeutung sind derzeit die sogenannten "Chemical-shift"-Sequenzen, sie beruhen auf dem unterschiedlichen Verhalten von Protonen in Wasser und Fett im Magnetfeld. Da Adenome einen höheren Lipidgehalt besitzen, sind sie größtenteils gut von Metastasen, Karzinomen und Phäochromozytomen zu differenzieren (53, 60). Schwartz et al. (83) diagnostizierte mit diesem Verfahren adrenokortikale Adenome mit einer Sensitivität/Spezifität von 94 %/100 %.

#### **1.4.5 Szintigraphie, Arteriographie u. Phlebographie mit selektiver Blutentnahme**

Im Zuge der raschen Entwicklung moderner bildgebender Diagnostik kommt der NN-Szintigraphie nur noch eine untergeordnete Rolle zu, sie ist zeitaufwändig und strahlenbelastend, aber immernoch das einzige Verfahren zur Beurteilung des Funktionszustandes endokriner Organe. Mittels spezieller Radiopharmaka kann Rinde und Mark getrennt voneinander dargestellt und bewertet werden. Zur Darstellung der



Rinde werden, nach Suppression mit Dexamethason, <sup>131</sup>I oder <sup>123</sup>I-markierte Cholesterol-Verbindungen appliziert und nach 3 - 6 Tagen die Traceranreicherung mit einer Gammakamera gemessen (23). Bilaterale Hyperplasien können von unilateralen Adenomen mit Suppression der kontralateralen Nebenniere differenziert werden. Etwas häufiger wird die MIBG (Metjodobenzylguanidin)-Szintigraphie zur Darstellung neuroektodermaler Tumoren eingesetzt, sie hat eine hohe Sensitivität/Spezifität 87 %/99 % (71, 87). Ihre Einsatzgebiete sind insbesondere die Suche nach Phäochromozytommetastasen und extraadrenalen Phäochromozytomen bzw. Neuroblastomen.

Die Arteriographie der Nebennieren hat als sehr aufwendiges, invasives radiologisches Verfahren in der Diagnostik von NN-Tumoren kaum noch Bedeutung. In Einzelfällen kann sie zur Klärung der Gefäßversorgung und Resektabilität hilfreich sein (65). Ähnliches gilt für die Phlebographie, die jedoch durch die Möglichkeit der selektiven Blutentnahme zur Hormonbestimmung noch Bedeutung für der Diagnostik kleiner Aldosteronome haben kann (21, 28).

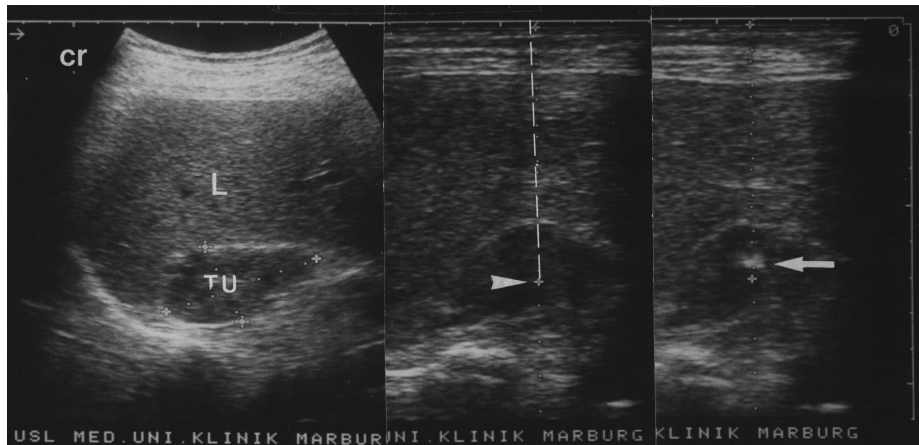
#### **1.4.6 US-, CT- und EUS-geführte Nebennieren-Punktion**

Mit Hilfe US- , CT- sowie EUS-geführter perkutaner Feinnadelbiopsie (FNB) kann zytologisches (bei Verwendung von Schneidbiopsiekanülen auch histologisches) Material gewonnen werden. Der Vorteil sonographisch geführter Punktionen besteht in der Real-time-Verfolgung der Biopsie und ist weniger zeitaufwendig, die CT bietet dafür die bessere Darstellbarkeit der NN-Prozesse. Die zu punktierenden NN-Läsionen sollten > 2 cm sein (19, 94). Das Verfahren erreicht Treffsicherheiten von 90 - 97 % (9, 30, 45, 78), abgesehen von erfolglosen Biopsien ohne Gewinnung repräsentativen Materials. Trotzdem spielt die FNB in der NN-Diagnostik nur eine untergeordnete Rolle (14), vor allem wohl auf Grund des schwierigen Punktionsweges. Diesbezüglich bietet die endosonographische FNB bessere Möglichkeiten (10, 43). Die Beurteilung zytologischen Materials ist häufig schwierig und oft nur unter Vorbehalt zu treffen, da die Zellen meist einzeln oder nur in kleineren Verbänden zu sehen sind. Normale Rindenzellen und einzelne Adenomzellen sind praktisch nicht voneinander zu differenzieren, auch die Unterscheidung zwischen NN-Adenomen und hochdifferenzierten NNR-Karzinomen ist nicht immer möglich. Görg et al. (30) erzielte trotzdem sehr gute Ergebnisse mit der FNB und empfiehlt ihre Anwendung bei unklaren NN-Tumoren ab einer Größe von 4 cm. Ein verbreiteteres Einsatzgebiet der FNB ist die Diagnostik von NN-Tumoren bei

Malignompatienten, da sich NNR-Gewebe gut von metastatischem nicht-NN-Gewebe differenzieren lässt (25, 46, 31, 78).

Rechtsseitige NN-Läsionen sollten vorzugsweise US-geführt lateral transhepatisch punktiert werden, auch große linksseitige NN-Tumoren können US-geführt von ventral punktiert werden, während kleinere linksseitig Läsionen eher CT-geführt von dorsal angegangen werden sollten. Bei schwierigem Zugang oder kleineren Läsionen kann eine EUS-geführte FNB erwogen werden. Komplikationen (Pneumothorax, Blutungen) sind relativ selten, ein Phäochromozytom muss vorher ausgeschlossen werden, da durch punktieren lebensgefährliche Blutdruckkrisen ausgelöst werden können (9, 19, 30, 94).

**Abb. 1.6:** US-geführte FNP einer 6,5 cm großen NN-Läsion



### **1.5 Bedeutung der abdominalen Sonographie für die Diagnostik von NN-Läsionen**

Die transabdominelle Ultraschalluntersuchung steht als bildgebendes Screeningverfahren auf Grund der oben genannten Vorteile oft an erster Stelle bei Verdacht auf NN-Läsionen jeglicher Art bzw. zur Abklärung von Hypertonien, abdominalen Beschwerden und zum Tumorstaging (81). Andererseits werden durch den häufigen Einsatz immer besserer Geräte im Rahmen allgemeiner Abdomensonographien NN-Läsionen oft zufällig entdeckt (Inzidentalome).

Zur Beurteilung normaler Nebennieren oder geringgradiger Hyperplasien ist die Sonographie weniger geeignet, aber NN-Prozesse ab einer Größe von 2 cm sind mit einer CT ähnlichen Genauigkeit zu identifizieren (34, 39, 50, 81). Das Verfahren ist jedoch relativ subjektiv und erfahrungsabhängig, insbesondere die Darstellung und Beurteilung der linken Nebennierenloge bedarf einiger Übung. So können langjährig

erfahrene Untersucher auch bei kleineren NN-Läsionen CT-nahe Treffsicherheiten erreichen (50), während normalerweise die konventionelle Sonographie der CT wie auch der MRT diesbezüglich unterlegen ist (3). Aussagen zur Dignität der Läsionen sind sonographisch nicht möglich, es existieren jedoch Kriterien die eine gewisse Gewebecharakterisierung zulassen. Eine Erweiterung der sonographischen NN-Diagnostik, insbesondere für die linke NN-Region besteht in der Endosonographie (EUS). Es sind diagnostische Zugewinne von bis zu 60 % möglich, wobei die diagnostische Aussage der EUS bezüglich der Nebennieren der der CT bzw. MRT keineswegs unterlegen ist. Außerdem können die normalen Nebennieren fast konstant dargestellt werden (43). Die Indikation zur Endosonographie liegt am ehesten in der Entdeckung kleinerer Adenome bzw. Hyperplasien (beispielsweise symptomatische Patienten ohne bildgebenden Befund) bzw. im Ausschluß von NN-Läsionen durch den Nachweis normaler NN-Formationen, möglicherweise können auch NN-Atrophien diagnostiziert werden.

Die meisten NN-Läsionen stellen sich sonographisch homogen echoarm dar, große Tumore erscheinen aufgrund von Einblutungen und Nekrosearealen eher heterogen (68, 98), wenige Tumore weisen eine typische Echomorphologie auf. Ein weiteres Kriterium zur Differentialdiagnose ist die Größe von NN-Läsionen (14), sonographisch ermittelte Größenangaben sind dabei denen der CT vergleichbar (24). So können in Kenntnis von Klinik und Labor mit Hilfe des sonographischen Befundes und der Größe der Läsion bereits Vermutungen bezüglich der Dignität aufgestellt werden (93).

Zystische Raumforderungen sind aufgrund des größeren Impedanzunterschiedes zu den angrenzenden Organen am besten sonographisch darzustellen. Scharfe Begrenzung, liquide Struktur (Echofreiheit) und dorsale Schallverstärkung sind die Merkmale einer Zyste (Abb. 1.13), schalenförmige Verkalkungen können vorkommen. Differenzialdiagnostisch ist an Nieren-, Leber-, oder Pankreasschwanzzysten zu denken (34). Einblutungen oder Septierung der Zyste kann die Diagnose erschweren.

Eine weitere NN-Läsion mit typischer Echomorphe ist das Myelolipom, je nach Knochenmarks/Fettanteil stellt es sich echoreich bis isoechogen dar (Abb. 1.7) und ist von Lipomen bzw. Liposarkomen nicht zu differenzieren. Bei besonders großen Myelolipomen besteht die Gefahr der Einblutung, die auch hier die Diagnose erschweren kann (15).

Verkalkungen sind sonographisch an einem ausgeprägten Reflex mit nachfolgendem Schallschatten zu erkennen, kleinere Verkalkungen können sonographisch auch leicht

übersehen werden. Verkalkungen finden sich in benignen und malignen NN-Prozessen gleichfalls, typisch sind sie nach abgelaufener NN-Tbc und NN-Einblutungen (34, 93).

Ein häufiger Befund an der Nebenniere sind inaktive NNR-Adenome (Abb. 1.12), sie sind 1 - 4 cm groß, seltenen können sie auch bis zu 6 cm erreichen. Sie sind rund oder oval, scharf begrenzt und in der Regel homogen echoarm, gelegentlich können sie auch inhomogen erscheinen, auf der Basis der Sonomorphologie können sie nicht von endokrin aktiven Adenomen unterschieden werden (33, 81).

Conn-Adenome sind meist kleiner als 2 cm und deshalb mit der konventionellen Sonographie oft schwer zu diagnostizieren. Cushing-Adenome dagegen sind meist 2 - 5 cm groß und gut zu lokalisieren (98). Die in der Regel bilateral vorkommenden NNR-Hyperplasien können ganz unterschiedlich in Erscheinung treten, kaum zu erkennende gering vergrößerte Organe, länglich plump erscheinende Nebennieren oder makronodulär knotige Raumforderungen (20). Sie können aber auch als rundliche Formationen imponieren, was die Unterscheidung zu Adenomen unmöglich macht. In der Regel sind sie echoarm (33, 34, 39, 50, 81, 98). Hier kann eventuell die Endosonographie zur Differenzialdiagnose beitragen, durch die Identifikation kapuslärer Strukturen sind möglicherweise Adenome von Hyperplasien zu unterscheiden (43).

Das sehr seltene NNR-Karzinom ist bei Entdeckung meist größer als 6 cm (14), weist inhomogene Echostruktur und unregelmäßige Begrenzung auf (93) und kann zentral Nekrosen oder Einblutungen, seltener auch Verkalkungen erkennen lassen (Abb. 1.9). Oft sind bereits Metastasen und/oder Gefäßinvasion nachzuweisen. Es wurden aber auch schon kleinere, glatt begrenzte Karzinome mit homogenem Reflexmuster beschrieben (50, 68), so dass bei Entdeckung einer NN-Raumforderung ein NNR-Karzinom nur in den seltensten Fällen ganz ausgeschlossen werden kann.

Phäochromozytome sind in der Mehrzahl der Fälle gutartig, maligne sind jedoch morphologisch nicht von benignen zu differenzieren. Die konventionelle Sonographie besitzt in der Lokalisation adrener Phäochromozytome eine recht hohe Sensitivität (89 % Lucon et al. (56)), zur Suche extraadrenaler ist sie weniger geeignet. Die meisten Phäochromozytome messen 2 - 6 cm (84), es wurden aber auch kleinere (0,5 cm) sowie wesentlich größere (bis 20 cm) beobachtet. Maligne sind durchschnittlich größer als benigne Phäochromozytome (56). Asymptomatische sind im Durchschnitt größer als symptomatische (5,6 vs. 3,6 cm, Miyajima et al. (61)). Die Sonomorphologie dieser Läsionen ist sehr vielfältig, sie können als solide, zystische oder komplexe Tumore in

Erscheinung treten, vom umliegenden Gewebe sind sie in der Regel scharf abzugrenzen. Kleinere Läsionen weisen ein eher homogenes Reflexmuster auf, während größere meist heterogen aussehen. Sie können echoarm, isoechogen und weniger häufig auch echoreich sein, zystische Anteile sind sehr häufig, Verkalkungen kommen seltener vor (Abb. 1.10), (34, 84, 93).

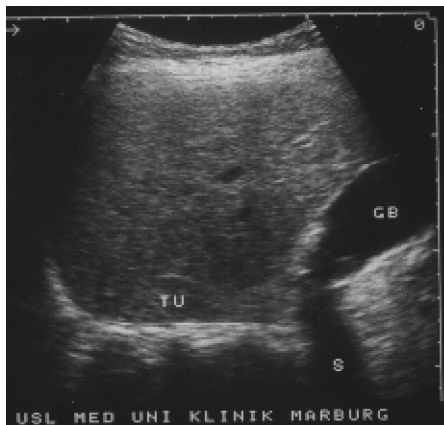
Ein sehr häufiger Befund bei Patienten mit Bronchial- oder Mammakarzinomen, aber auch bei anderen Primärtumoren sind NN-Metastasen. Mit 25 - 27 % sind die Nebennieren einer der häufigsten Metastasierungsorte (2, 29). Aber bei weitem nicht alle NN-Läsionen bei Karzinompatienten sind Metastasen, in etwa 20 - 50 % der Fälle werden inaktive Adenome diagnostiziert (22, 31, 50, 66). Metastasen kommen in jeder Größe vor, häufig liegen sie jedoch zwischen 3 - 6 cm und sind damit im Durchschnitt größer als Adenome und kleiner als NNR-Karzinome (31, 78). Sie kommen oft bilateral vor, dann kann man relativ sicher von Metastasen ausgehen, ansonsten ist die Differenzierung zu Adenomen sonographisch nicht möglich (31). NN-Metastasen sind meist rund oder oval, glatt begrenzt und haben eine homogen echoarme Struktur, besonders große Metastasen lassen unregelmäßige Begrenzung oder heterogenes Reflexmuster erkennen (Abb. 1.11), (68, 93).

Lymphome der Nebennieren primär oder sekundär sind sonographisch nicht von Metastasen zu unterscheiden, auch sie werden oft beidseits beobachtet.

Bei Nebenniereneinblutungen findet sich initial sonographisch ein vergrößertes Organ mit einem zentral mehr oder weniger großem echoreichen Areal (62) oder eine echofreie Raumforderung, vorhandene Echos entsprechen Koageln (33). Anschließend verkleinert sich das Organ wieder und wird zystisch (echofrei) umgebaut, später können sich Verkalkungen in der Wand bilden (98).

NN-Entzündungen äußern sich anfangs meist in unspezifischen Organvergrößerungen, die sich in der Regel sonographisch erfassen lassen. Später folgt die Atrophie der Drüse oft mit Entwicklung einer NNR-Insuffizienz, NN-Atrophien sind mit der abdominalen Sonographie kaum fassbar. NN-Abszesse kommen selten vor (postoperativ, NN-Tbc), sie zeigen im Ultraschall eine flüssige Struktur, häufig mit Lufteinschlüssen (echoreiche Reflexe), (33, 34, 98).

**Abb. 1.7:** Myelolipom rechts



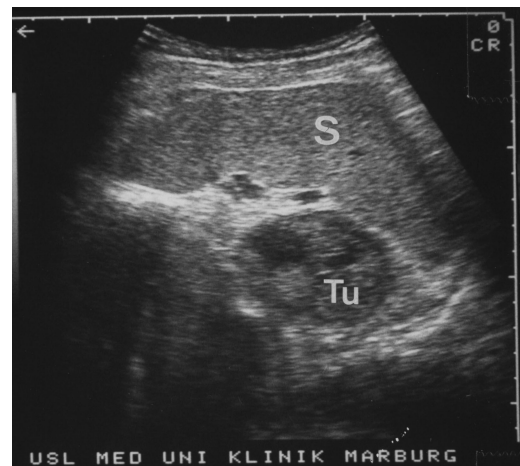
**Abb. 1.8:** NN-Zyste links



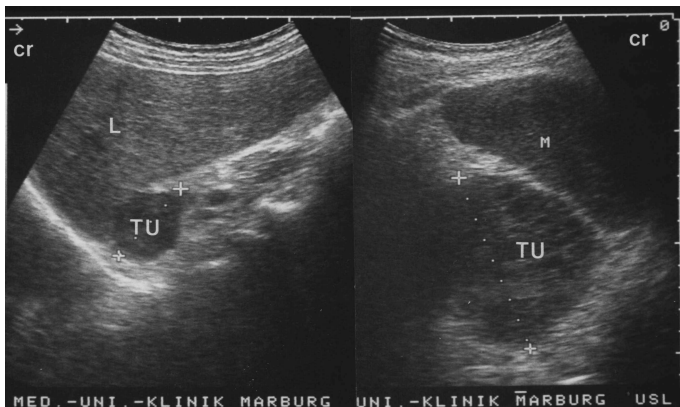
**Abb. 1.9:** NN-Karzinom rechts, endokrin aktiv



**Abb. 1.10:** benignes Phäochromozytom links



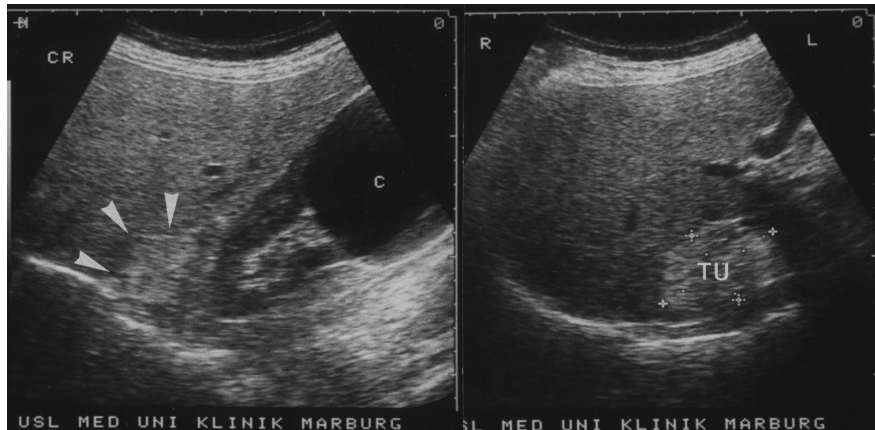
**Abb. 1.11:** bilaterale NN-Metastasen bei Bronchalkarzinom



**Abb. 1.12 :** NN-Adenom rechts, inaktiv

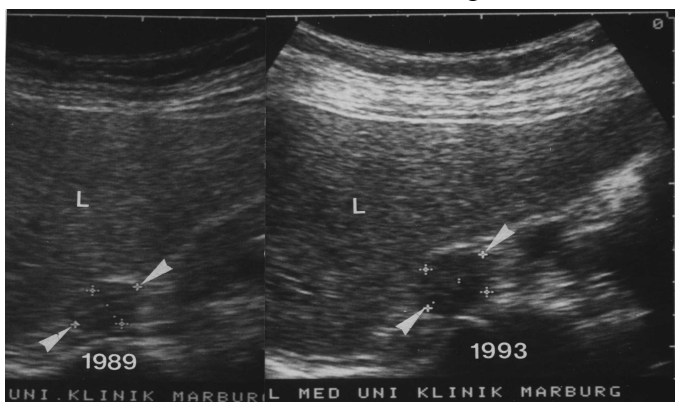


**Abb. 1.13:** Z.n. NN-Tbc mit M.Addison (echoreicher, verkalkter NN-Tumor)



Die transabdominelle Sonographie eignet sich insbesondere zur Größenkontrolle von NN-Läsionen, ihre relativ einfache unkomplizierte Handhabung und die fehlende Strahlenbelastung prädestiniert sie dafür. Ist die Diagnostik der NN-Läsion nicht innerhalb weniger Tage dringend erforderlich für Diagnose bzw. Therapie des Patienten oder besteht bei einem Inzidentalom der Verdacht auf ein inaktives Adenom sind oft sonographische Kontrolluntersuchungen ausreichend (24). Ändert die Läsion ihre Größe im folgenden halben Jahr nicht kann man in der Regel von einer gutartigen Veränderung ausgehen, sicherheitshalber sollten sich weitere Kontrollen anschließen. Die Vergrößerung der Läsion innerhalb kurzer Zeit (2 - 4 Monate) läßt auf einen schnell wachsenden malignen Tumor schließen (27), wobei bei bekanntem Primärtumor, aufgrund der Seltenheit von NNR-Karzinomen, von einer Metastase auszugehen ist. Die Verkleinerung einer NN-Metastase unter chemotherapeutischer Behandlung oder Bestrahlung beweist den Therapieerfolg. Mittels kurzfristiger sonographischer Größenkontrollen können z. B. auch NN-Blutungen überwacht werden (62).

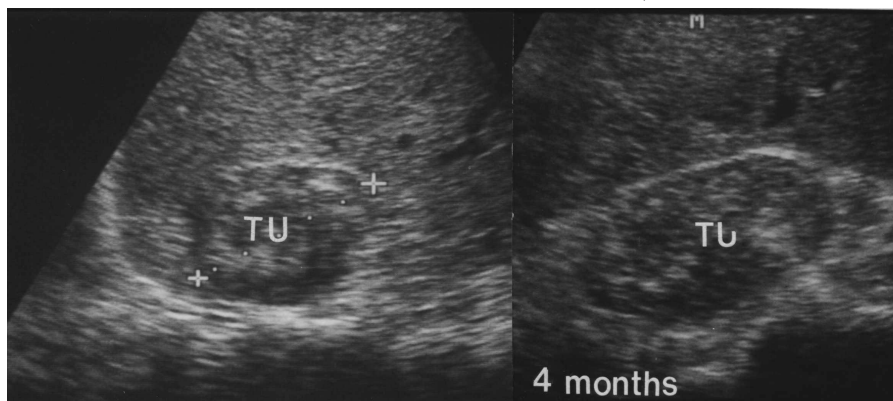
**Abb. 1.14:** Unveränderte Darstellung eines NN-Adenoms rechts nach 4 Jahren



**Abb. 1.15:** Größenzunahme einer NN-Metastase



**Abb. 1.16:** Größenzunahme einer NN-Metastase (Primärtumor: Rektumkarzinom)





### **1.5.1 Fragestellung der Arbeit**

Die Abdomensonographie als bildgebendes Screening-Verfahren der Wahl steht häufig an erster Stelle der Diagnostik verschiedener Erkrankungen und Symptome. Nebennierenprozesse werden einerseits bei entsprechendem Verdacht gezielt gesucht, andererseits zufällig im Rahmen anderer Indikationen zur Abdomensonographie entdeckt (Inzidentalome). Mit Hilfe des Ultraschalls können NN-Raumforderungen jedoch nur beschrieben und ausgemessen werden eine Differenzierung an Hand des sonographischen Bildes ist nicht möglich. Zahlreiche Publikationen geben sonographische Beschreibungen der unterschiedlichen NN-Tumore und streichen typische Erscheinungsbilder heraus (Günther, Schmidt, Schwerk et al., Wan et al.).

Mit den 326 ausgewerteten Sonogrammen verschiedener NN-Läsionen hat diese retrospektiv angelegte Studie das Ziel Kriterien zur sonographischen Differentialdiagnose verschiedener NN-Prozesse aufzuzeigen. Die Frage nach der Dignität ist wohl die wichtigste bei der Entdeckung einer NN-Läsion.

Kann die transabdominelle Sonographie Hinweise auf die Dignität von NN-Läsionen geben, welche Charakteristika haben maligne NN-Tumore und wie hoch ist das Risiko der Malignität bei Vorhandensein dieser Charakteristika?

Gibt es sonographische Kriterien an Hand derer bestimmte Nebennierenerkrankungen erkannt werden können oder die signifikant häufig bei bestimmten NN-Tumoren auftreten?

Welche Bedeutung hat die konventionelle Sonographie in der NN-Diagnostik, wo stößt sie an ihre diagnostischen Grenzen? Wann ist die Indikation zur Endosonographie gegeben?

Diese Fragen sollen mit Hilfe der vorliegenden Studie untersucht und diskutiert werden.

## **2. Patienten und Methode**

### **2.1 Patienten und Untersuchung**

An der Universitätsklinik Marburg wurden die Daten der Patienten erfasst, bei denen während einer internistischen transabdominellen Ultraschalluntersuchung im Zeitraum 1988 - 1999 eine Nebennierenläsion aufgefallen ist, unabhängig von der Indikationsstellung. Das Patientengut setzt sich aus Patienten mehrerer Kliniken zusammen, den höchsten Anteil stellt jedoch die Abteilung der Inneren Medizin (außerdem: Klinik für Allgemeinchirurgie, Urologie, Gynäkologie, Pädiatrie, Ophtalmologie, HNO und Hautkrankheiten).

293 Patienten fanden Aufnahme in die Studie, retrospektiv wurden deren klinische und sonographische Befunde ausgewertet.

Die Untersuchung erfolgte mit den Ultraschallgeräten PICKER LCS 7000 sowie ACUSSON, unter Verwendung von 3,5 MHz Schallköpfen. Die Befunde erstellten erfahrene Untersucher, mit Sonographieerfahrung von mehr als 10 Jahren.

Die Nebennieren wurden im allgemeinen auf der rechten Seite im Flanken- bzw. hohen Flankenschnitt oder Subkostalschnitt und auf der linken Seite im intercostalen oder hohen Flankenschnitt dargestellt und ausgemessen (Kap. 1.4.1, Abb. 1.4).

Die retrospektive Auswertung der Bilder und Befunde führte jeweils die gleiche Person in Zusammenarbeit mit einem der erfahrenen Untersucher durch.

Stellte sich heraus, dass eine vermeintliche Nebennierenraumforderung einem anderen Organ zuzuordnen war, wurde der Patient aus der Studie ausgeschlossen.

#### **2.1.1 Definition der Einschußkriterien**

1. Abdomensonographie im Ultraschalllabor der Inneren Medizin der Universitätsklinik Marburg im Zeitraum 1988-1999.
2. Nachweis und Dokumentation einer pathologischen Nebennierenläsion durch einen erfahrenen Untersucher.

### **2.1.2 Definition der Ausschlußkriterien**

1. Nicht sichere Zuordnung der Raumforderung zur Nebenniere oder durch nachfolgende Diagnostik Zuordnung der Läsion zu einem anderen Organ.
2. Nicht ausreichende Dokumentation der Patienten- bzw. Tumordaten (siehe Erfassungsbogen).

### **2.2 Datenerfassung**

Die klinischen und sonographischen Patientendaten wurden retrospektiv mit Hilfe eines vorher festgelegten Erfassungsbogens dokumentiert.

## **Erfassungsbogen**

### **1. Identifikationsnummer des Patienten**

#### **2. Patientendaten**

**2.1** Pid.-Nr. der Uni-Klinik

**2.2** Patienteninitiale

**2.3** Geburtsdatum des Patienten

**2.4** Geschlecht

1-männlich    2-weiblich

### **3. Indikation und Datum der Sonographie**

**3.1** Diagnose und spezielle Indikation

**3.2** allgemeine Indikation

1-Metastasensuche

2-gezielte Fragestellung bezügl. Nebennieren

3-allgemeine internistische Fragestellung

NN-Befund Zufall

**3.3** Datum der Erstsonographie

### **4. sonographischer Nebennierenbefund**

**4.1** Lokalisation

1-rechts    2-links    3-beidseits

**4.2** Größe der Nebennierenläsion

maximaler Durchmesser rechts

maximaler Durchmesser links

**4.3** Begrenzung

1-glatt    2-unregelmäßig    3-infiltrierend

**4.4** Form

1-rund    2-oval    3-variabel    4-polyzyklisch

**4.5** Homogenität

1-homogen    2-inhomogen

#### **4.6 Echogenität**

0-komplex 1-echofrei 2-echoarm

3-isoechogen 4-echoreich

#### **4.7 Binnenstruktur**

0-keine 1-grobzyst.Areale 2-kleinzyst.Areale

3-zyst./septiert 4-randständige Verkalkungen

5-Binnenverkalkungen

#### **5. sonstige sonographische Befunde**

0-keine 1-Leber 2-Niere 3-sonstiges

4-Leber u. sonstiges 5-Niere u. Sonstiges

#### **6. sonographische Verdachtsdiagnose**

#### **7. Diagnosesicherung**

0-keine 1-sonograph. Verlauf 2-OP

3-Punktion 4-Klinik 5-Obduktion

#### **8. sonographischer Verlauf**

0-nicht dokumentiert 1-progressiv

2-regressiv 3-unverändert 4-wechselhaft

#### **9. endokrine Aktivität**

Erhöhung oder Verminderung von Hormonen  
bzw. Katecholaminen

#### **10. Wiederbestellung**

0-keine 1-tel. Auskunft vom Hausarzt

2-sonographische Nachuntersuchung

##### **10.1 Datum**

##### **10.2 Befund**

siehe sonographischer Verlauf

#### **11. Enddiagnose der Nebennierenläsion**

### **2.2.1 Personalien und Indikationsdiagnose**

Jeder Patient bekam zur Wahrung der Anonymität eine nur dem Untersucher bekannte Identifikationsnummer. Patientenidentifikationsnummer der Klinik, Initialen, Geburtsdatum und Geschlecht des Patienten wurde den Akten entnommen. Die Berechnung des Patientenalters erfolgte später aus Geburtsdatum und dem Zeitpunkt der Erstsonographie.

Weiter wurde die spezielle Indikation bzw. Indikationsdiagnose zur Abdomensonographie dokumentiert, später fand eine Zusammenfassung der 91 verschiedenen Indikationen in 3 Gruppen statt:

1. Metastasensuche
2. gezielte Nebennierenfragestellung
3. allgemeine internistische Fragestellung – NN-Befund Zufall bzw. Inzidentalom.

Zu 3.: Definition Inzidentalom siehe Kap. 1.3, als Inzidentalom wurden also solche NN-Läsionen eingeordnet, die im Rahmen einer sonographischen Untersuchung zufällig ohne diesbezügliche Indikation und ohne bekannte endokrinologische oder sonstige Nebennierenerkrankung entdeckt wurden. Für diese Studie bedeutet das, dass die Indikationsfragestellung zur Ultraschalluntersuchung dieser Patienten in keinem Zusammenhang mit einer Nebennierenerkrankung stand und in sämtlichen Patientenakten kein Hinweis auf eine vorbestehende Nebennierenläsion oder der Verdacht darauf zu finden war.

### **2.2.2 Sonographischer Nebennierenbefund und Verdachtsdiagnose**

Festgehalten wurde die **Seitenlokalisierung** des Nebennierenbefundes: rechtsseitig, linksseitig oder beidseitig, 293 Patienten boten 326 auswertbare NN-Läsionen. Durch die oben genannten sonographischen Zugangswege erfolgte die Beurteilung der NN-Tumore und deren Ausmessung. Zur Analyse und Dokumentation wurden die Daten den entsprechenden Ultraschallbefunden und den vorhandenen Ultraschallbildern entnommen. Folgende sonomorphologische Aspekte wurden untersucht und dokumentiert:

1. **Größe**, alle im Ergebnisteil aufgeführten Größenangaben bezeichnen den sonographisch gemessenen maximalen Längsdurchmesser der NN-Läsion in cm.

2. äußere **Begrenzung** zum umliegenden Gewebe (glatt, unregelmäßig, infiltrierend).
3. **Form** (rund, oval, variabel, polyzyklisch).
4. **Homogenität** der Echostruktur innerhalb der Läsion (homogen, inhomogen).
5. **Echogenität** bzw. -struktur (echofrei, echoarm, isoechogen, echoreich - als „in vivo“ Referenz zum Leber- bzw. Milzgewebe, wenn die Echogenität aufgrund stark inhomogener Struktur nicht eindeutig zugeordnet werden konnte – wurde sie als komplex bezeichnet).
6. **Binnenstruktur**, bezeichnet klar abgrenzbare Areale innerhalb einer Raumforderung, welche eine andere Struktur bzw. Echogenität aufweisen, in dieser Studie wurden unterschieden: klein- und grobzystische Areale (als kleinzystisch wurden echofreie Areale bis zu 1 mm Durchmesser bezeichnet; als grobzystisch alle zystischen Anteile innerhalb der NN-Läsion die größer als 1 mm waren), septierte zystische Areale, Verkalkungen (echodichte Anteile) als Binnen- bzw. randständige Verkalkungen.

Außerdem wurde dokumentiert an welchen abdominellen Organen, zusätzlich zum NN-Prozess, Befunde erhoben wurden: an der Leber, an Leber und sonstigen Organen, an der Niere, an Niere und sonstigen Organen, an sonstigen Organen (außer Leber und Niere).

Auf der Grundlage des sonographischen Befundes und in Kenntnis der Indikation zur Untersuchung, sowie teilweise auch der Klinik der Patienten wurde nun eine allgemein gefasste Verdachtsdiagnose bezüglich des Nebennierentumors gestellt (Tab. 7.2). Bei ungenauer Indikationsangabe und uncharakteristischem Befund wurde nur der allgemeine Verdacht NN-Tumor geäußert. Bei einer bekannten malignen Grunderkrankung lautete die Verdachtsdiagnose generell, unabhängig von den sonographischen Aspekten – NN-Metastase bzw. -Lymphom.

#### **Verdachtsdiagnosen:**

- |                               |                               |
|-------------------------------|-------------------------------|
| 1. Metastase oder Lymphom     | 5. Z.n. NN-Tbc                |
| 2. inaktives Adenom           | 6. Phäochromozytom            |
| 3. hormonproduzierender Tumor | 7. Neurofibrom                |
| 4. NN-Blutung                 | 8. allgemein Nebennierentumor |

### **2.2.3 Endokrine Aktivität**

Die Laboruntersuchungen erfolgten einheitlich in der Abteilung Klinische Chemie der Universitätsklinik Marburg. Sämtliche Laborbefunde aller Patienten wurden eingesehen und auf Referenzwertabweichungen der Nebennierenhormone: Cortisol, Aldosteron, Testosteron sowie deren Vorstufen und Abbauprodukte im Serum, der Katecholamine: Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und Vanillinmandelsäure im Serum und im 24 h-Urin sowie der Hormone ACTH und Renin im Serum geprüft. Signifikante Abweichungen vom Referenzbereich wurden, nach Ausschluss exogener Ursachen, dokumentiert, grenzwertige Befunde führten nur bei dazupassender klinischer Symptomatik zur Dokumentation. Eine Überschreitung der entsprechenden Normalwerte ergab die Bezeichnung „endokrin aktiv“. Auch eine signifikant unzureichende Cortisol-Suppression in Dexamethasonhemmttest wurde dokumentiert und führte ebenfalls zur Einordnung „endokrin aktiv“.

Eine nur leicht jedoch signifikant erhöhte Cortisolproduktion bzw. ein pathologischer Dexamethasonhemmttest ohne klinische Symptomatik beim Patienten führte zum Begriff des subklinischen Hypercortisolismus oder „Präcushing-Syndrom“ (Kap. 1.2). Wiesen Patienten ein typisches Cushing-Syndrom auf und die Cortisolproduktion lag über der „Cushinggrenze“ wurde von einem manifesten Hypercortisolismus gesprochen.

### **2.2.4 Diagnosesicherung und sonographischer Verlauf**

Nach Kenntnis des sonographischen Befundes aus den Ultraschallakten wurde nun die tatsächliche Diagnose des NN-Tumors mit Hilfe zusätzlicher Krankenakten (Innere Medizin, Chirurgie, Urologie usw.) ermittelt. Die Diagnose der NN-Läsion galt als gesichert, wenn eines der 3 Kriterien aus Tabelle 2.1 erfüllt war.

**Tab. 2.1:** Diagnosesicherung der NN-Läsionen

<b>Eine Diagnose galt als gesichert bei:</b>
1. Vorhandener Nebennierenhistologie (Operation, Punktion oder Obduktion)
2. Krankheitsbild mit charakteristischer Klinik/Symptomatik und Laborbefund
3. Sonographischer Verlaufskontrolle in Kenntnis von Grundkrankheit und Therapie

Die Beurteilung des sonographischen Verlaufs basierte auf der Beobachtung der Größe der NN-Läsionen. Blieb der Tumor über 6 Monate unverändert wurde er als benigne

klassifiziert, waren zusätzlich Klinik und Laborbefunde bezüglich der NN-Diagnostik unauffällig hieß die Diagnose inaktives NN-Adenom bzw. NN-Hyperplasie (Trennung Adenom – Hyperplasie nur histologisch möglich). Veränderte die Raumforderung innerhalb von 3 - 6 Monaten ihre Größe um mindestens 1 cm bei bekannter maligner Grunderkrankung, wurde sie als maligne bzw. als NN-Metastase/Lymphom klassifiziert (Bsp.: Abb. 1.15/16).

**Tab. 2.2:** Sonographischer Verlauf der Größe der NN-Läsion

<b>Sonographische Verlaufsbeobachtung der Nebennierenläsion:</b>	
<b>1.</b> Größe blieb über 6 Monate unverändert	<b>2.</b> Größenzunahme bzw. -abnahme innerhalb von 6 Monaten um mindestens 1 cm bei bekannter maligner Grundkrankheit
<b>NN-Läsion - benigne</b>	<b>NN-Läsion - maligne</b>
Klinik und Laborbefunde bezüglich Nebennierendiagnostik unauffällig	
<b>NN-Adenom/Hyperplasie</b>	<b>NN-Metastase/-Lymphom</b>

Es wurden Größenzunahmen registriert, Größenabnahmen unter zytostatischer Therapie oder Bestrahlung, sowie einige Läsionen in wechselnder Größe. Seltene Ausnahmen bildeten Veränderungen der Tumorgöße bei benigner Grunderkrankung, in diesen Fällen wurde eine gesicherte Diagnose nur in Zusammenschau mit Klinik und Laborbefunden und eventuell vorhandener Histologie gestellt.

In einigen Fällen ungenügender Verlaufskontrollen oder lückenhafter Dokumentation wurden Daten nach Rücksprache mit den Patienten durch Informationen der behandelnden Hausärzte ergänzt (n=8). Einige Patienten wurden soweit möglich wieder einbestellt zur Nachuntersuchung und Dokumentation des sonographischen Verlaufes (n=5). War dies nicht möglich (Patient verstorben – keine Obduktion, Umzug oder Krankenhaus- bzw. Arztwechsel des Patienten, nicht wahrnehmen von Kontrolluntersuchungen), so blieben Dignität und Diagnose der NN-Läsionen unaufgeklärt. Unklare NN-Tumore bei bekannter oder dringend verdächtiger maligner Grundkrankheit wurden dann als „wahrscheinlich maligne“ eingestuft und NN-Läsionen bei Patienten ohne jeglichen Verdacht auf ein bösartiges Krankheitsbild als „wahrscheinlich benigne“. Bei einigen wenigen NN-Läsionen blieb die Dignität völlig offen.



### **2.3. Statistik**

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Softwareprogramms SPSS Version 10.7 („Statistical Package for the Social Sciences“) am Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der Medizinischen Fakultät der TU Dresden.

Mittels deskriptiver Statistik wurden absolute und relative Häufigkeiten, Mittelwerte und Standardabweichungen ermittelt.

Patientenalter sowie Tumorgrößen wurden, zur besseren Veranschaulichung in jeweils gleiche Intervallklassen sowie je 2 Restklassen (<20 Jahre, >79 Jahre und <1 cm, > 7,9 cm) unterteilt. Zur Errechnung von Signifikanzen mit Hilfe von Kontingenztafeln wurden Größenklassen zum Teil zusammengefasst.

Zur Untersuchung einer funktionellen Abhängigkeit zweier Variablen wurde der Korrelationskoeffizient  $r$  nach Pearson berechnet (Patientenalter – Tumorgröße; bilaterale NN-Läsionen - Tumorgröße rechts und links). Bei Feststellung einer signifikanten Abhängigkeit wurde die Regressionsgerade ermittelt und graphisch dargestellt.

Signifikanzberechnungen erfolgten einmal mit dem t-Test für unabhängige Stichproben zum Vergleich für Mittelwerte (nach vorherigem Levene-Test auf Varianzgleichheit) und als Kontingenztafelanalyse mit Chi-Quadrat-Test zur Analyse von Häufigkeiten. Zur Untersuchung mehrerer Klassifikationsmerkmale erfolgte eine Varianzanalyse mit anschließendem multiplen Mittelwertvergleich. P-Werte <0,05 wurden jeweils als statistisch signifikant klassifiziert.

Das Modell der logistischen Regression wurde angewandt um das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein einer bestimmten Eigenschaft (im konkreten Fall Benignität bzw. Malignität der NN-Läsionen), auf welche mehrere Variable Einfluss nehmen, vorhersagen zu können.

### 3. Ergebnisse

293 Patienten mit Nebennierenläsionen wurden erfasst, 33 Patienten davon wiesen bilaterale Läsionen auf, so dass 326 Nebennierentumore beschrieben werden.

Bei 79 Patienten wurden 83 Nebennierenraumforderungen (4 bilateral) zufällig entdeckt, diese werden als sogenannte Inzidentalome teilweise gesondert besprochen.

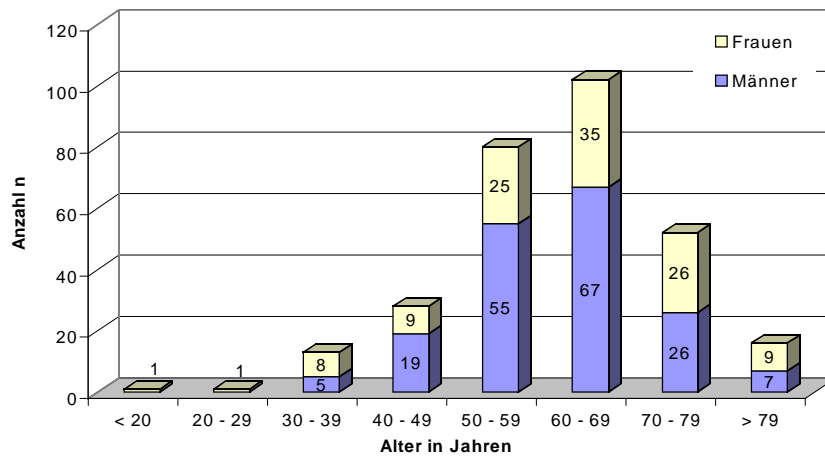
#### 3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Im gesamten Patientenkollektiv fanden sich 114 Frauen und 179 Männer (Geschlechterverhältnis 1 : 1,6), das Kollektiv der Inzidentalompatienten bestand aus 38 Männern und 41 Frauen (Geschlechterverhältnis 1 : 1,1).

**Tab. 3.1:** Alters- und Geschlechtsverhältnis aller Patienten (n=293)

<b>Alter in Jahren</b>	<b>Männer (%)</b>	<b>Frauen (%)</b>	<b>Gesamt (%)</b>
<b>&lt; 20</b>	-	1 (0,9)	1 (0,3)
<b>20 - 29</b>	-	1 (0,9)	1 (0,3)
<b>30 - 39</b>	5 (2,8)	8 (7,0)	13 (4,4)
<b>40 - 49</b>	19 (10,6)	9 (7,9)	28 (9,6)
<b>50 - 59</b>	55 (30,8)	25 (21,9)	80 (27,3)
<b>60 - 69</b>	67 (37,4)	35 (30,7)	102 (34,8)
<b>70 - 79</b>	26 (14,5)	26 (22,8)	52 (17,8)
<b>&gt; 79</b>	7 (3,9)	9 (7,9)	16 (5,5)
<b>Gesamt</b>	179 (100,0)	114 (100,0)	293 (100,0)
<b>Modalwert</b>	58	67	66
<b>Median</b>	61,1	66,1	62,1
<b>Spanne</b>	33 - 88	0,1 - 87	0,1 - 88
<b>Mittelwert</b>	<b>61,0</b>	<b>62,3</b>	<b>61,5</b>
<b>Standardabweichung</b>	±10,5	±14,5	±12,2

**Abb. 3.1:** Alters- und Geschlechtsverteilung aller Patienten (n=293)

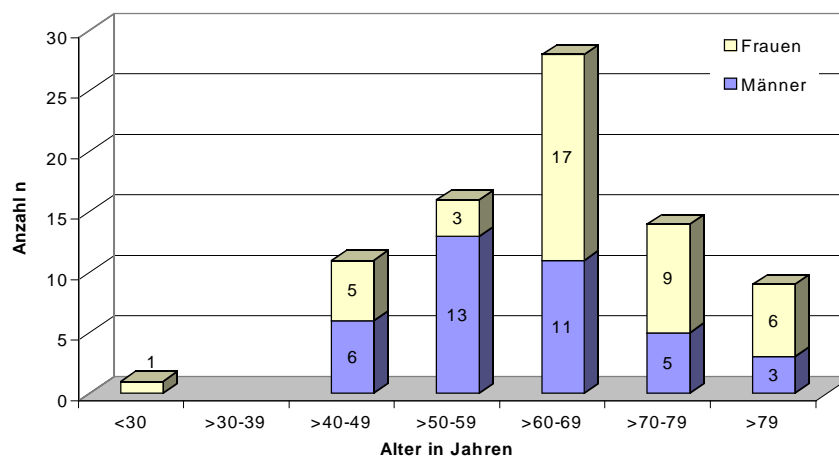


Ein signifikanter Altersunterschied zwischen Männern und Frauen mit NN-Läsionen bestand nicht ( $p=0,420$ ). Die meisten Patienten mit NN-Tumoren befanden sich bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe 60 - 69 Jahre (Abb. 3.1). 95 % der Patienten waren älter als 39 Jahre, 77 % jünger als 69 Jahre.

**Tab. 3.2:** Alter- und Geschlechterverhältnis der Inzidentalompatienten (n=79)

Alter in Jahren	Männer (%)	Frauen (%)	Gesamt (%)
20 - 29	-	1 (2,4)	1 (1,3)
30 - 39	-	-	-
40 - 49	6 (15,8)	5 (12,2)	11 (13,9)
50 - 59	13 (34,2)	3 (7,3)	16 (20,3)
60 - 69	11 (28,9)	17 (41,5)	28 (35,4)
70 - 79	5 (13,2)	9 (22,0)	14 (17,7)
> 79	3 (7,9)	6 (14,6)	9 (11,4)
<b>Gesamt</b>	38 (100,0)	41 (100,0)	79 (100,0)
<b>Modalwert</b>	57	67	67
<b>Median</b>	59,9	66,9	65,6
<b>Spanne</b>	42 - 88	25 - 87	25 - 88
<b>Mittelwert</b>	61,3	66,7	64,1
<b>Standardabweichung</b>	±11,4	±13,2	±12,6

**Abb. 3.2:** Alter- und Geschlechtsverteilung der Inzidentalompatienten (n=79)



Auch in der Inzidentalomgruppe bestand noch kein signifikanter Altersunterschied, tendenziell waren Frauen jedoch etwas älter als Männer ( $p=0,060$ ). Die meisten Patienten befanden sich auch hier in der Altersgruppe der 60 - 69 jährigen (Abb. 3.2). 99 % der Patienten mit einem Inzidentalom waren älter als 39 Jahre und 71 % jünger als 69 Jahre.

**Tab. 3.3:** Altersvergleich Inzidentalom-/Nicht-Inzidentalompatienten

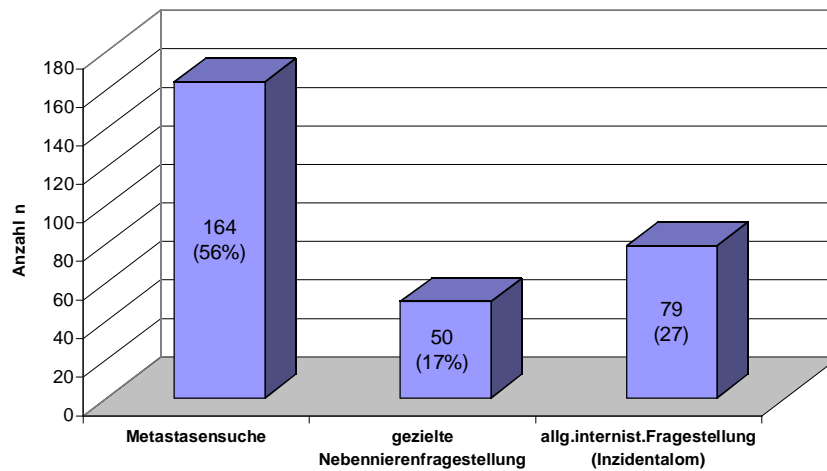
Alter in Jahren	Mittelwert	Stabw	Signifikanz p
Nicht-Inzidentalompatienten n=214	60,6	$\pm 12,0$	0,03
Inzidentalompatienten n=79	64,1	$\pm 12,7$	

Beim Altersvergleich der Inzidentalom- mit den Nicht-Inzidentalompatienten ergab sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0,03$ ). Inzidentalompatienten waren durchschnittlich etwas älter als Nicht-Inzidentalompatienten (Tab.3.3).

### **3.2 Indikation zur Abdomenultraschalluntersuchung**

91 verschiedene Indikationsdiagnosen wurden zu 3 Gruppen zusammengefaßt. Bei 164 (56%) Patienten wurde in der Abdomensonographie nach Metastasen oder Lymphomen gesucht. Bei 50 (17%) Patienten bestand bereits ein Verdacht auf einen NN-Prozess, es wurde gezielt nach NN-Läsionen gesucht und 79 (27%) Patienten kamen mit einer allgemeinen internistischen Fragestellung, die NN-Läsion wurde zufällig entdeckt (Inzidentalom, Definition siehe Kap. 1.3).

**Abb. 3.3:** graphische Darstellung der Indikation zum Abdomenultraschall (n=293)

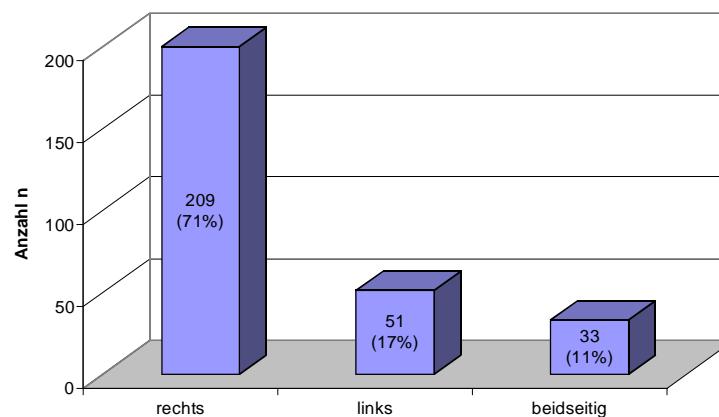


### **3.3 Allgemeine Beschreibung des Ultraschallbefundes der NN-Läsionen**

#### **3.3.1 Lokalisation**

209 (71,3%) der insgesamt 293 Patienten wiesen eine rechtsseitige, 51 (17,4%) eine linksseitige und 33 (11,3%) bilaterale NN-Läsionen auf. Bei den 79 Patienten mit Inzidentalomen fanden sich 61 (77%) rechtsseitige, 14 (18%) linksseitige und 4 (5%) beidseitige NN-Tumore.

**Abb. 3.4:** Lokalisation der Nebennierenläsionen (n=293)

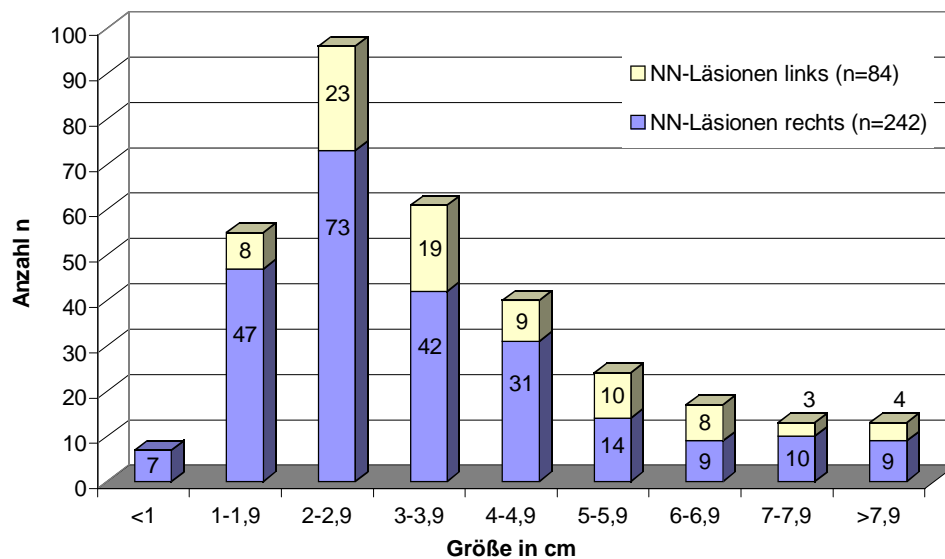


### 3.3.2 Größenstruktur

**Tab. 3.4:** maximaler Durchmesser der Nebennierenläsionen (n=326)

Größe in cm	NN-Läsion rechts	NN-Läsion links	Anzahl gesamt
< 1	7 (2,9%)	-	7 (2,1%)
1 – 1,9	47 (19,4%)	8 (9,5%)	55 (16,9%)
2 – 2,9	73 (30,2%)	23 (27,4%)	96 (29,4%)
3 – 3,9	42 (17,4%)	19 (22,6%)	61 (18,7%)
4 – 4,9	31 (12,8%)	9 (10,7%)	40 (12,3%)
5 – 5,9	14 (5,8%)	10 (11,9%)	24 (7,4%)
6 – 6,9	9 (3,7%)	8 (9,5%)	17 (5,2%)
7 – 7,9	10 (4,1%)	3 (3,6%)	13 (4,0%)
> 7,9	9 (3,7%)	4 (4,8%)	13 (4,0%)
<b>Gesamt</b>	242 (100%)	84 (100%)	326 (100%)
<b>Modalwert</b>	2,0	3,0	2,5
<b>Median</b>	2,9	3,4	3,0
<b>Spanne</b>	0,6 – 20,0	1,3 – 11,4	0,6 – 20,0
<b>Mittelwert</b>	3,5	4,0	3,6
<b>Standardabweichung</b>	±2,37	±2,03	±2,30

**Abb. 3.5:** Größenverteilung aller Nebennierenläsionen (n=326)

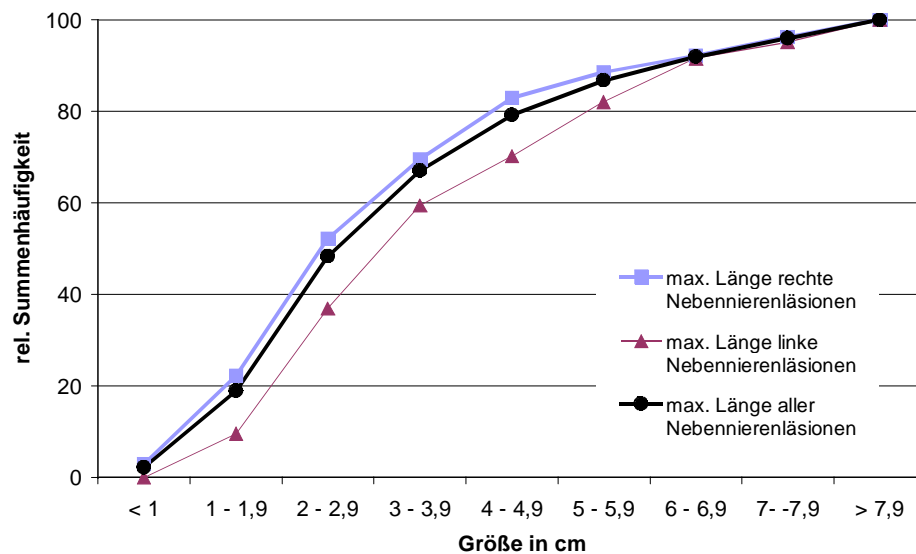


Die meisten NN-Läsionen rechts- wie auch linksseitig lagen im Intervall 2 - 2,9 cm (Abb. 3.5). Die linksseitigen Läsionen waren nicht signifikant größer als die rechtsseitigen, mit  $p=0,076$  bestand aber die Tendenz dazu. 48 % der 326 NN-Läsionen maßen nicht mehr als 2,9 cm und 4% der Tumore waren größer als 7 cm (Tab. 3.5).

**Tab. 3.5:** absolute und relative Summenhäufigkeit der Nebennierengröße

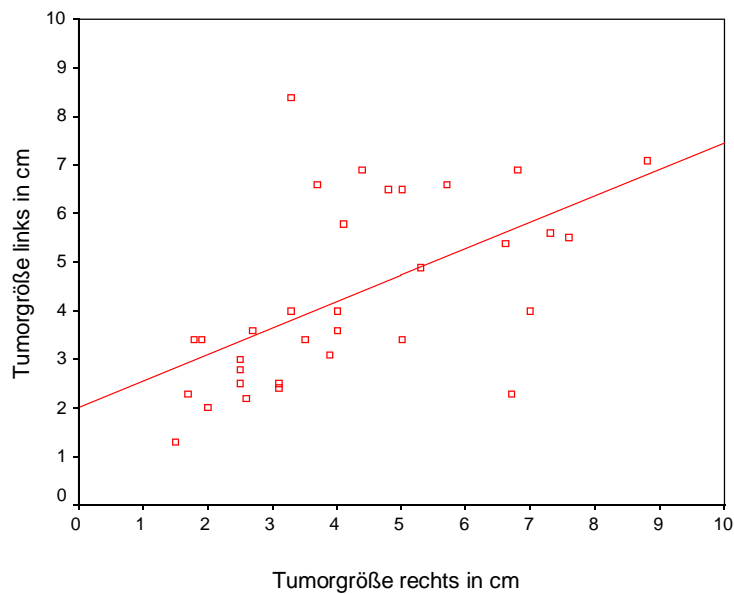
Größe in cm		<1	1-1,9	2-2,9	3-3,9	4-4,9	5-5,9	6-6,9	7-7,9	>7,9
absolute Summenhäufigkeit	re	7	54	127	169	200	214	223	233	242
	li	0	8	31	50	59	69	77	80	84
	ges.	7	62	158	219	259	283	300	313	326
relative Summenhäufigkeit	re	0,03	0,22	0,52	0,70	0,83	0,89	0,92	0,96	1
	li	0	0,10	0,37	0,60	0,70	0,82	0,92	0,95	1
	ges.	0,02	0,19	0,48	0,67	0,79	0,87	0,92	0,96	1

**Abb. 3.6:** relative Summenhäufigkeiten der max. Länge der NN-Läsionen



Beim Vergleich der Größen der rechts- und linksseitigen NN-Läsionen bei den 33 Patienten mit bilateralen Nebennierenbefall lies sich eine schwache Korrelation nachweisen ( $r=0,571$ ). Je größer der Tumor der einen Seite war, desto größer war auch der kontralaterale, bzw. umgekehrt (Abb. 3.7).

**Abb. 3.7:** Korrelation der Tumorgrößen bei Patienten mit NN-Befund beidseits (n=33)



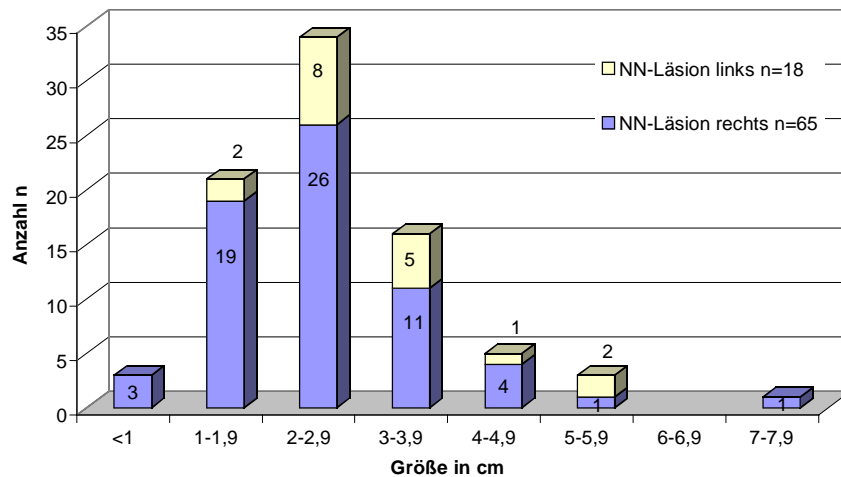
**Tab. 3.6:** Größe der Inzidentalome (n=83)

Größe in cm	NN-Läsion rechts	NN-Läsion Links	Anzahl gesamt
< 1	3	-	3 (3,6%)
1 – 1,9	19	2	21 (25,3%)
2 – 2,9	26	8	34 (41,0%)
3 – 3,9	11	5	16 (19,3%)
4 – 4,9	4	1	5 (6,0%)
5 – 5,9	1	2	3 (3,6%)
7 – 7,9	1	-	1 (1,2%)
<b>Gesamt</b>	<b>65</b>	<b>18</b>	<b>83 (100%)</b>
<b>Modalwert</b>	2,5	3,0	2,5
<b>Median</b>	2,3	2,8	2,5
<b>Spanne</b>	0,7 – 7,8	1,3 – 5,0	0,7 – 7,8
<b>Mittelwert</b>	2,5	3,0	2,6
<b>Standardabweichung</b>	±1,23	±1,05	±1,20

Auch in der Gruppe der Inzidentalome lagen die meisten rechts- wie linksseitigen NN-Läsionen im Größenbereich 2-2,9 cm (Abb. 3.8).



**Abb. 3.8:** Größe aller Inzidentalome (n=83)

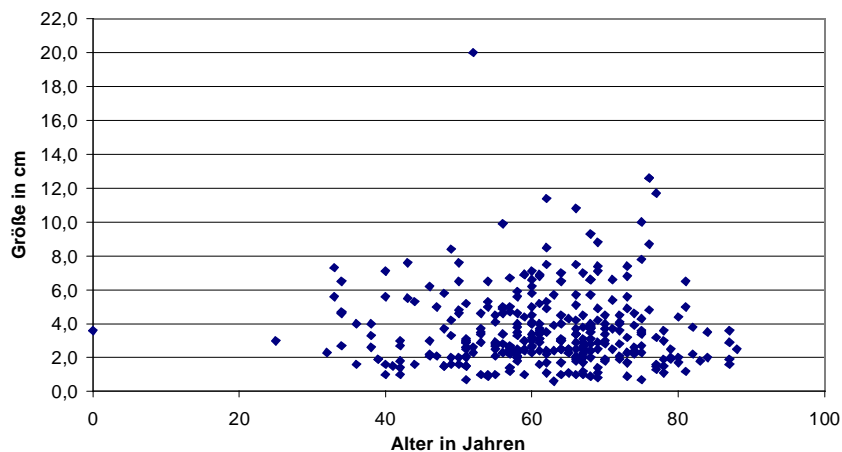


**Tab. 3.7:** Größenvergleich Inzidentalome/Nicht-Inzidentalome

Größe in cm	Mittelwert	Stabw	Signifikanz p
Nicht-Inzidentalome n=243	4,0	2,47	<0,001
Inzidentalome n=83	2,6	1,21	

Die Inzidentalome waren signifikant kleiner als Nicht-Inzidentalome (Tab. 3.7)

**Abb. 3.9:** Korrelation Patientenalter/Größe aller NN-Läsionen (n=326)



Es wurde die Beziehung des Patientenalters bei Erstuntersuchung zur Größe der NN-Läsionen untersucht. Ein Zusammenhang zwischen Alter der Patienten und Größe der Läsionen konnte aber nicht festgestellt werden. Diese Korrelation wurde berechnet für alle Läsionen (n=326)  $r = -0,004$  (Abb. 3.9), für die Gruppe der Inzidentalome (n=83)  $r=0,128$  und die Gruppe der inaktiven Adenome/Hyperplasien (n=109)  $r=0,080$ .

### **3.3.3 Sonomorphologie**

Beurteilt wurden die Form, die äußere Begrenzung, die Homogenität, das Echoverhalten, und die Binnenstruktur der NN-Tumore im Ultraschallbild.

Von 326 Tumoren waren 210 (64%) oval, 75 (23%) rund, 38 (12%) variabel in ihrer Form und 3 (1%) erschienen polyzyklisch (Abb. 3.10).

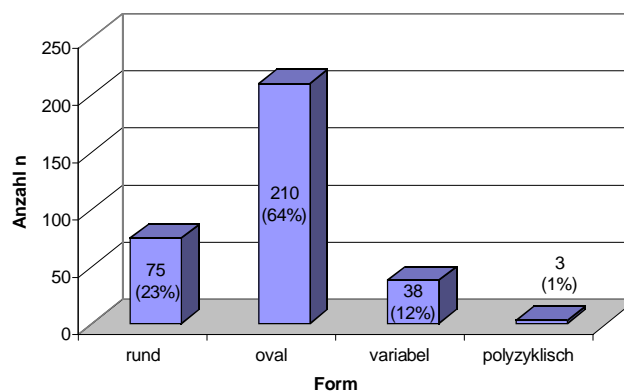
303 (93%) Läsionen wiesen eine glatte Begrenzung zum umliegenden Gewebe auf, 21 (6%) waren unregelmäßig begrenzt und 2 (1%) infiltrierten das angrenzende Gewebe (Abb. 3.11).

Bei der Betrachtung der inneren Struktur der NN-Prozesse fanden sich 282 (86,5%) homogene und 44 (13,5%) inhomogene Läsionen (Abb. 3.12).

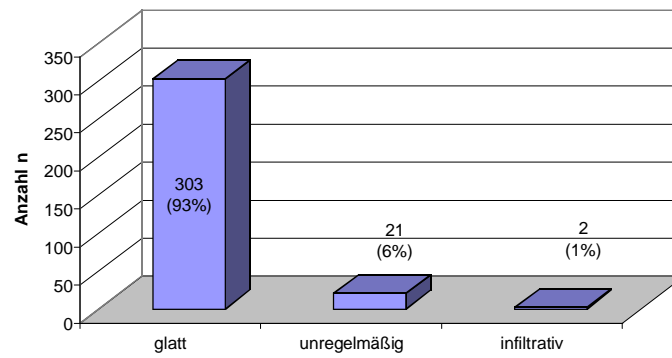
250 (76,7%) NN-Tumore zeigten sich echoarm, 51 (15,6%) isoechogen, 4 (1,2%) Tumore wurden als echoreich bewertet und nur 1 (0,3%) Läsion war echofrei. Bei 20 (6,1%) NN-Läsionen konnte das Echoverhalten auf Grund der Inhomogenität nicht eindeutig beurteilt werden, es wurde als komplex bezeichnet (Abb. 3.13).

17 (5,2%) NN-Läsionen wiesen im Ultraschallbild eine Binnenstruktur auf (Kap. 2.2.2): grobzystische Anteile fanden sich bei 9 Läsionen, kleinzystische Anteile bei 4, ein Tumor zeigte sich zystisch-septiert. Binnenverkalkungen konnten bei 2 Läsionen nachgewiesen werden und 1 Tumor wies randständige Verkalkungen auf (Abb. 3.14).

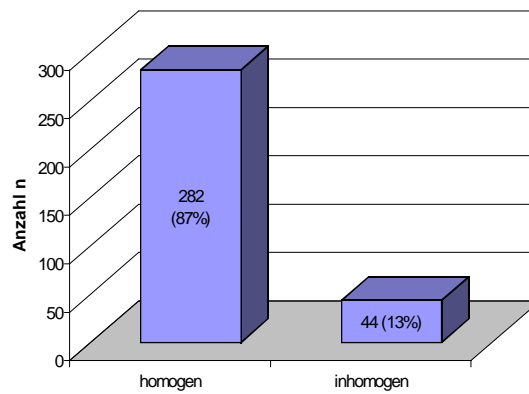
**Abb. 3.10:** Form der NN-Läsionen (n=326)



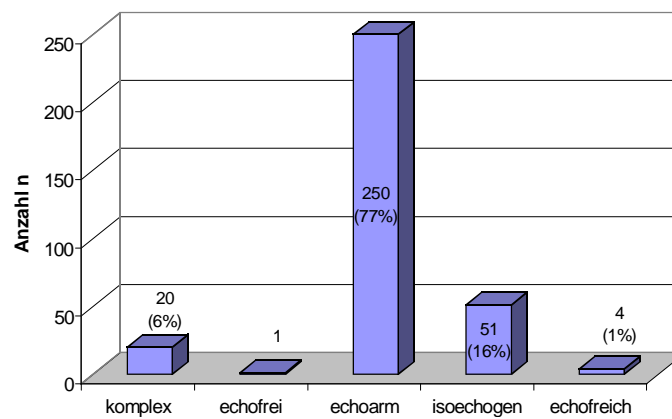
**Abb. 3.11:** Äußere Begrenzung der NN-Läsionen (n=326)



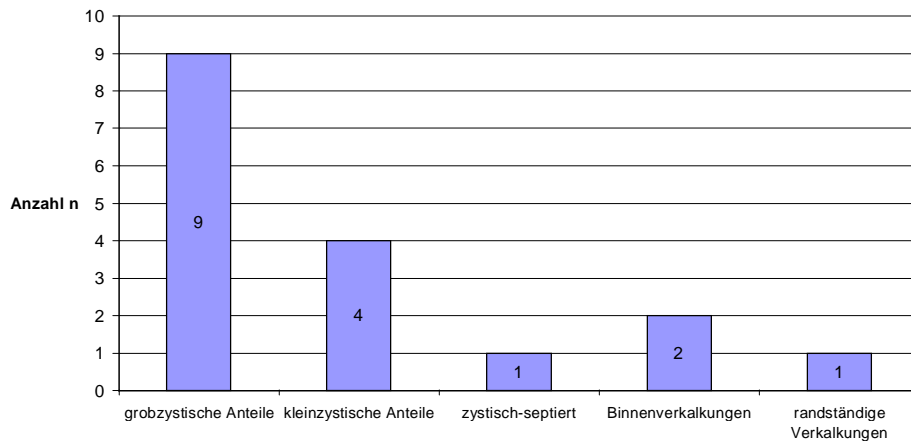
**Abb. 3.12:** Homogenität der NN-Läsionen im Ultraschallbild (n=326)



**Abb. 3.13:** Echoverhalten der NN-Läsionen (n=326)



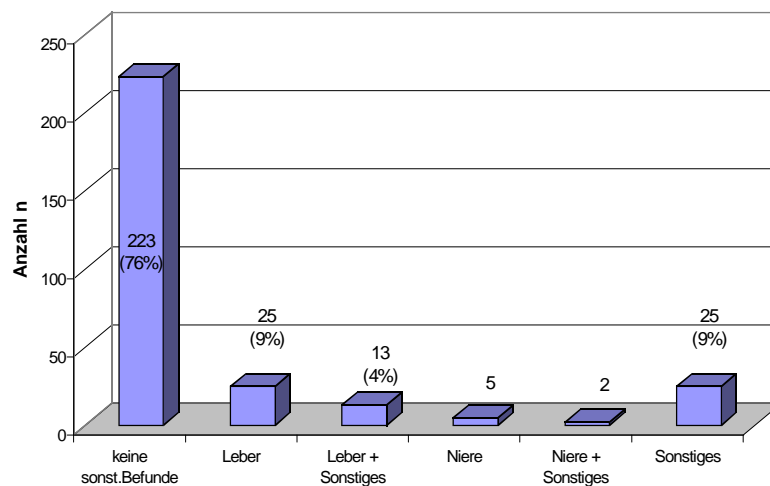
**Abb. 3.14:** Muster von Binnenstrukturen bei 17 NN-Läsionen (von 17 Patienten)



### **3.4 Weitere Befunde der Erstabdomensonographie**

70 (24%) der insgesamt 293 Patienten wiesen an weiteren abdominellen Organen, zusätzlich zur NN-Läsion, sonographische Befunde auf (Tab. 3.8). 68 dieser Patienten hatten eine gesicherte maligne Grundkrankheit, bei 2 Patienten bestand der Verdacht auf ein malignes Leiden und bei einem Patienten blieb die Grunderkrankung unklar.

**Abb. 3.15:** weitere pathologische Befunde der Erstabdomensonographie (n=293)



**Tab. 3.8:** weitere auffällige Befunde der Erstabdomenultraschalluntersuchung (n=70)

Grundkrankheit (GK)	Diagnose der Nebennierenläsion	weiterer sonographischer Befund				
		Leber		Niere		Sonst. Organe
		nur L	L+sonst.	nur N	N+sonst.	
<b>Bronchialkarzinom</b>	Metastase	8	6	-	1	7
	V.a.Metastase	1	1	-	-	3
	Adenom/Hyperpl.	1	-	-	-	1
<b>Nierenzellkarzinom</b>	Metastase		-	4	-	2
	V.a.Metastase	1	-	-	-	-
<b>Colorektales Karzinom</b>	Metastase	1	3	-	-	-
	Adenom/Hyperpl.	1	1	-	-	-
<b>Non-Hodgkin Lymphom</b>	Lymphom	1	-	-	-	2
	Adenom	1	-	-	-	-
<b>Sonstige maligne Grundkrankheiten</b>	Metastase	5	1	1	1	8
	V.a.Metastase	2	1	-	-	-
	Adenom/Hyperpl.	1	-	-		1
<b>V.a. maligne Grundkrankheit</b>	V.a.Metastase	1	-	-	-	1
	V.a.NN-Karzinom	1	-	-	-	-
<b>Gesamt</b>		25	13	5	2	25

Unter sonstige maligne Grundkrankheiten in Tabelle 3.8, sind zusammengefaßt: Ösophaguskarzinom 2x, Pankreaskarzinom 1x, Magenkarzinom 3x, Prostatakarzinom 2x, Mammakarzinom 2x, Urothelkarzinom 2x, Schilddrüsenkarzinom 1x, hepatozelluläres Karzinom 1x, malignes Melanom 1x, Ovarialkarzinom 1x, Liposarkom 1x, atypisches Ewingsarkom 1x, CLL 1x und unklarer Primärtumor bei gesicherter NN-Metastase 2x.

**Tab. 3.9:** NN-Läsionen bei Patienten mit maligner Grunderkrankung (n=165)

US-Abdomenbefund:	Dignität der NN-Läsion:			
NN-Läsion isoliert (n=97)	benigne	maligne	wahrscheinlich maligne	unklar
	28	52	15	2
NN-Läsion + weitere pathologische Befunde (n=68)	8	50	9	1

### **3.5 Dignität und Diagnosen der Nebennierenläsionen**

#### **3.5.1 Diagnosesicherung und sonographischer Verlauf**

Die Statistik zur Diagnosesicherung bezieht sich auf die 326 beobachteten Läsionen, nicht auf die Patientenzahl, da z.B. bei Vorliegen von bilateralen NN-Metastasen nur eine Seite punktiert, der kontralaterale Tumor nachfolgend über den sonographischen Verlauf gesichert wurde.

Eine histologische Sicherung bot sich bei 56 (17%) NN-Tumoren, 30 davon wurden operiert, 19 punktiert und 7 obduziert. Bei den meisten Läsionen (n=207, 63%) ergab der zeitliche sonographische Verlauf die Diagnose und bei 2 (1%) NN-Prozessen die typische Klinik und Hormonanalyse. 61 Nebennierenbefunde bei 55 Patienten blieben unaufgeklärt, bei 55 dieser 61 NN-Läsionen konnte aber eine Verdachtsdiagnose geäußert werden.

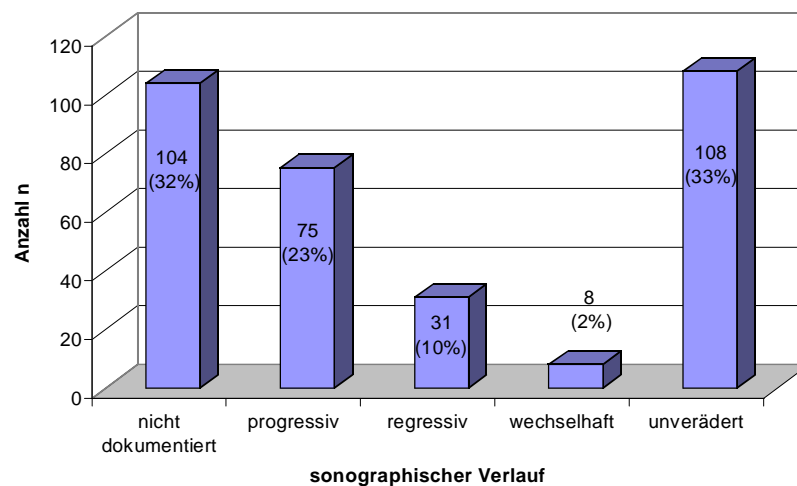
**Tab. 3.10:** Histologische Diagnosesicherung (n=56)

<b>Diagnose</b>	<b>Operation</b>	<b>Punktion</b>	<b>Obduktion</b>
M.Conn bei NN-Adenom	4	-	-
M.Cushing bei NN-Adenom	2	-	-
M.Cushing bei makronoduläre Hyperplasie	1	-	-
Subklin. Hypercortisolismus bei NN-Adenom	1	-	-
NN-Adenom inaktiv	2	9	2
NN-Adenom aktiv	1	-	-
NN-Adenom bei Hypophysentumor	-	1	-
Phäochromozytom	9	-	-
Zyste	2	-	-
Myelolipom	1	1	-
Neurofibrom	1	-	-
Metastasen	4	8	5
primäres NN-Carzinom	2	-	-
Gesamt	30	19	7

Die Verlaufsbeobachtung der NN-Prozesse diente hauptsächlich zur Diagnosefindung. Bei 222 NN-Tumoren konnte der sonographische Verlauf dokumentiert werden, bei 207 Tumoren sicherte er die Diagnose. War der Verlauf progressiv, regressiv oder

wechselhaft wurde die Läsion bei sicher maligner Grundkrankheit als Metastase bzw. Lymphom definiert, blieb er über längere Zeit unverändert konnte die Diagnose NN-Adenom bzw. Hyperplasie gestellt werden. Eine Ausnahme bildete ein sich progressiv entwickelndes Neurofibrom bei Neurofibromatose Recklinghausen.

**Abb. 3.16:** Sonographischer Verlauf der NN-Läsionen (n=326)



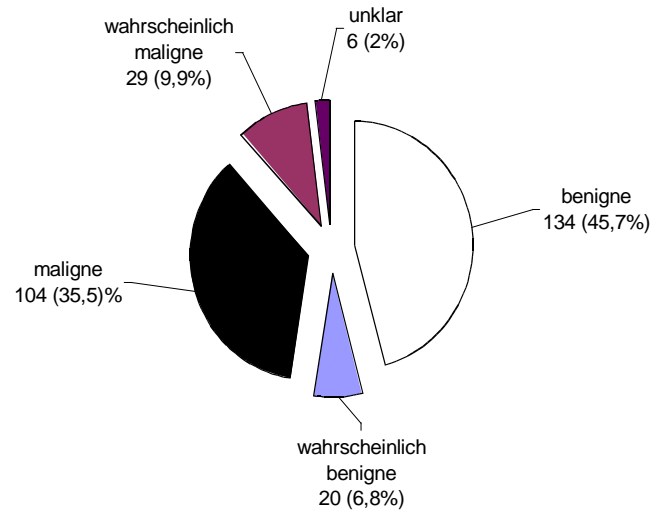
### 3.5.2 Dignität

Die Dignität sowie Diagnose der NN-Tumoren bezieht sich auf die Patientenzahl (n=293), da bilaterale NN-Läsionen immer die gleiche Entität aufwiesen. Bei 55 (19%) Patienten konnte Dignität bzw. Diagnose der Läsionen nicht geklärt werden, bei 49 dieser Patienten konnte aber eine Verdachtsdiagnose der NN-Läsionen geäußert werden. Im folgenden werden deshalb teilweise 55 und teilweise nur 6 unklare NN-Prozesse beschrieben.

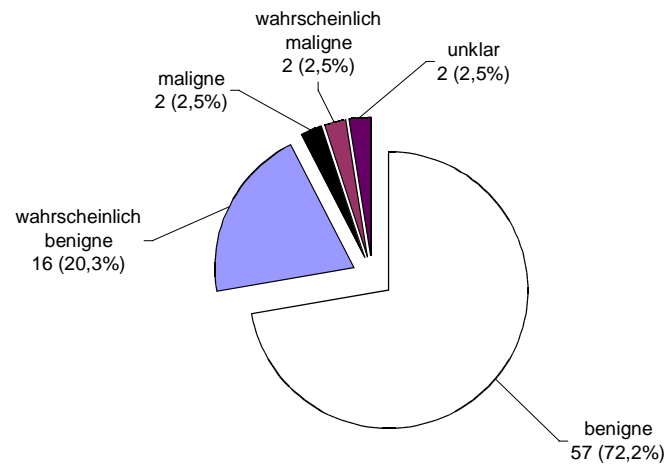
**Tab. 3.11:** Dignität der Nebennierenläsionen

	benigne	wahrscheinlich benigne	maligne	wahrscheinlich maligne	unklar
<b>NN-Läsionen n=293</b>	134	20	104	29	6
<b>Inzidentalome n=79</b>	57	16	2	2	2
<b>Nicht-Inzidentalome n=214</b>	77	4	102	27	4

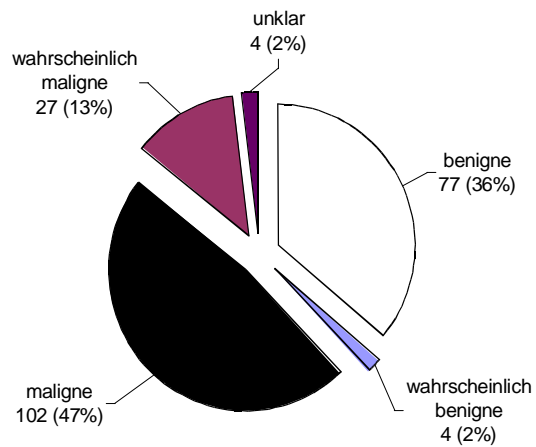
**Abb. 3.17:** Dignität der NN-Läsionen aller Patienten (n=293)



**Abb. 3.18:** Dignität der Inzidentalome (n=79)

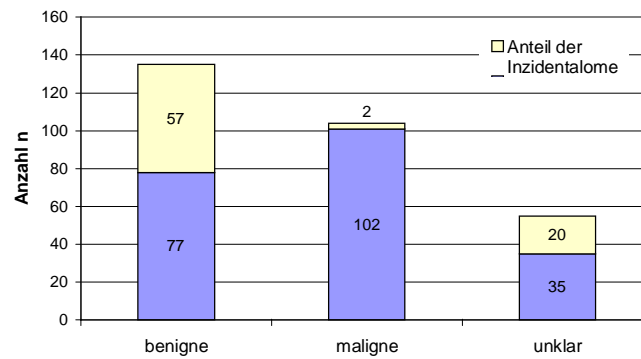


**Abb. 3.19:** Dignität der Nicht-Inzidentalome (n=214)





**Abb. 3.20:** Dignität der NN-Läsionen mit Anteil der Inzidentalome (n=293)

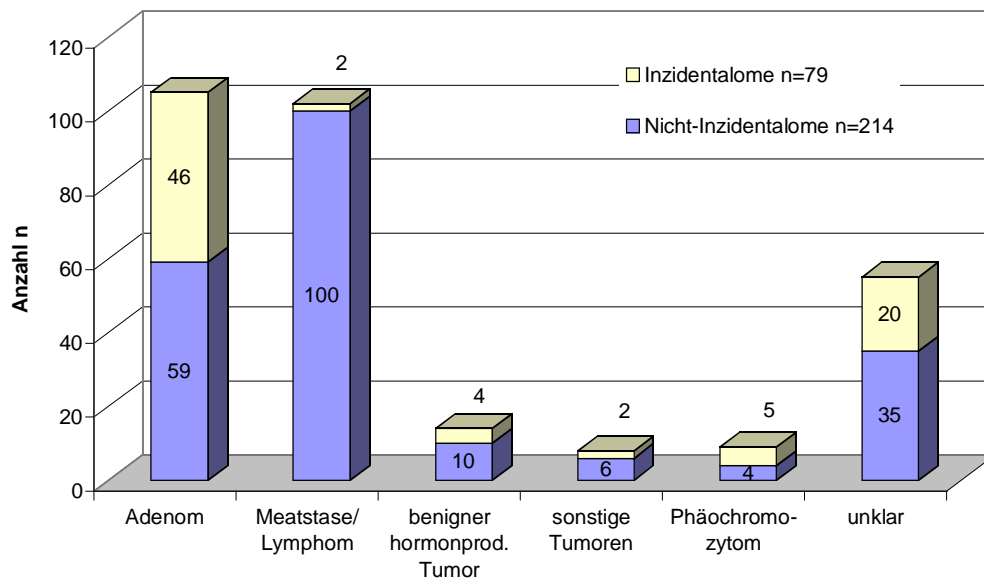


### 3.5.3 Diagnosen

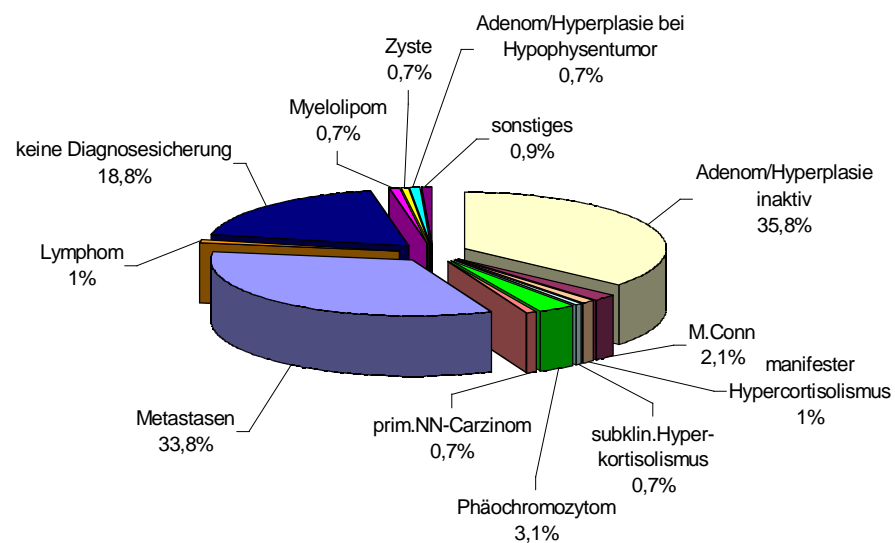
**Tab. 3.12:** Enddiagnosen der Nebennierenläsionen

Enddiagnosen in Anzahl n	NN-Läsion unilateral	NN-Läsion bilateral	NN-Läsion gesamt	Prozent %
<b>Adenom/Hyperplasie inaktiv</b>	101	4	<b>105</b>	35,8
<b>M.Conn</b>	6	-	<b>6</b>	2,1
<b>manifester Hypercortisolismus</b>	3	-	<b>3</b>	1,0
<b>Subklin. Hypercortisolismus</b>	2	-	<b>2</b>	0,7
<b>Adenom aktiv</b>	1	-	<b>1</b>	0,3
<b>Phäochromozytom</b>	9	-	<b>9</b>	3,1
<b>Nebennierencarcinom</b>	2	-	<b>2</b>	0,7
<b>Metastasen</b>	78	21	<b>99</b>	33,8
<b>Lymphom</b>	2	1	<b>3</b>	1
<b>Myelolipom</b>	2	-	<b>2</b>	0,7
<b>Zyste</b>	2	-	<b>2</b>	0,7
<b>Neurofibom</b>	1	-	<b>1</b>	0,3
<b>M.Addison nach NN-Tbc</b>	1	-	<b>1</b>	0,3
<b>Hypophysentumor mit reaktiver Hyperplasie/Adenom</b>	1	1	<b>1</b>	0,7
<b>keine Diagnosesicherung</b>	49	6	<b>55</b>	18,8
<b>Gesamt</b>	260	33	<b>293</b>	100

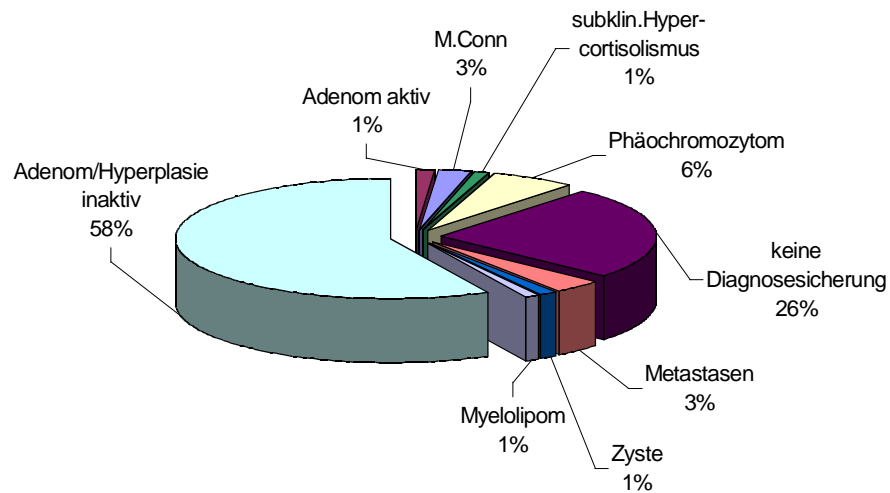
**Abb. 3.21:** Enddiagnosen von Inzidentalomen n=79 und Nicht-Inzidentalomen n=214



**Abb. 3.22:** Enddiagnosen aller NN-Läsionen (n=293)



**Abb. 3.23:** Diagnosen der Inzidentalome (n=79)



**Tab. 3.13:** Diagnosen der Inzidentalome (n=79)

Diagnosen der Inzidentalome	Anzahl einseitig	Anzahl beidseits	Anzahl gesamt	Prozent %
Adenom/Hyperplasie inaktiv	43	3	<b>46</b>	58,2
Adenom aktiv	1	-	<b>1</b>	1,3
Conn-Adenom	2	-	<b>2</b>	2,5
Subklin.Hypercortisolismus	1	-	<b>1</b>	1,3
Phäocromocytom	5	-	<b>5</b>	6,3
Zyste	1	-	<b>1</b>	1,3
Myelolipom	1	-	<b>1</b>	1,3
Metastase bei Bronchialkarzinom	2	-	<b>2</b>	2,5
keine Diagnosesichg. V.a. Adenom	15	1	<b>16</b>	20,3
keine Diagnosesichg. V.a. Metastase	2	-	<b>2</b>	2,5
keine Diagnosesichg. unklar	2	-	<b>2</b>	2,5
<b>Gesamt</b>	<b>75</b>	<b>4</b>	<b>79</b>	<b>100</b>

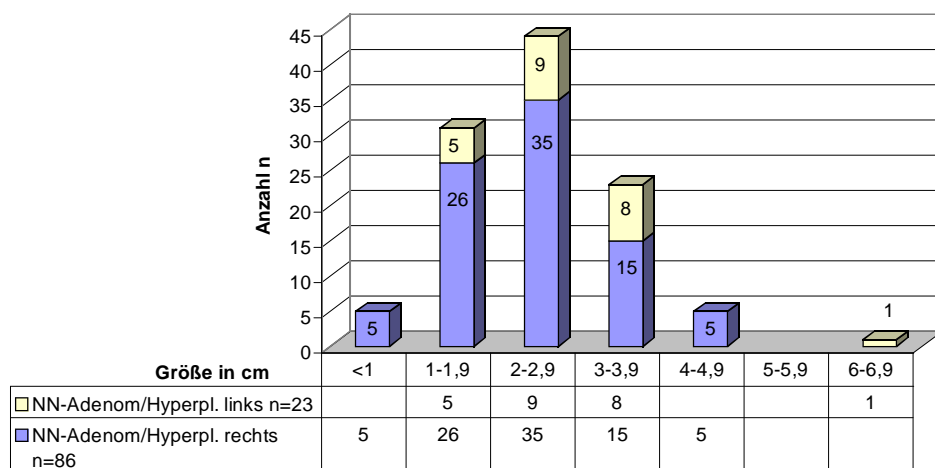
### **3.6 Diagnosebezogene Beschreibung des Ultraschallbefundes der NN-Läsionen**

#### **3.6.1 Inaktive NN-Adenome/Hyperplasien**

105 Patienten dieser Studie wiesen 109 inaktive NN-Adenome/Hyperplasien auf. Bei 13 dieser Läsionen kann von Adenomen ausgegangen werden, da sie histologisch gesichert wurden. Die Diagnose der übrigen 96 Läsionen wurde durch den sonographischen Verlauf gesichert, zwischen Adenom und Hyperplasie kann deshalb nicht unterschieden werden.

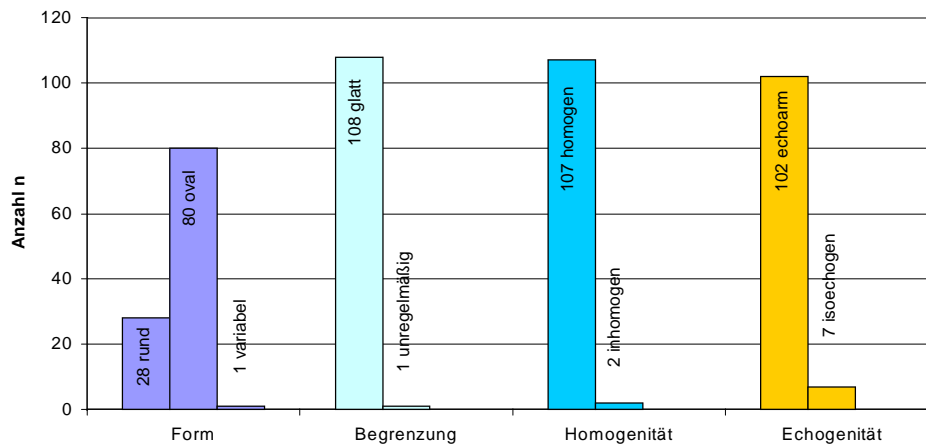
Die Patienten waren durchschnittlich  $62,5 \pm 11,4$  Jahre alt. Unter ihnen befanden sich 49 Männern und 56 Frauen (Geschlechterverhältnis 1 : 1,1). Die NN-Adenome/Hyperplasien befanden sich bei 82 (78 %) Patienten rechtsseitig, bei 19 (18 %) linksseitig und bei 4 (4 %) Patienten beidseitig.

**Abb. 3.24:** Größe der inaktiven NN-Adenome/Hyperplasien (n=109)



Der Größenmittelwert der Läsionen betrug  $2,4 \text{ cm} \pm 1,02 \text{ cm}$ . Der Median lag bei  $2,3 \text{ cm}$ , die Größenspanne reichte von  $0,6 - 6,6 \text{ cm}$ . Der Größenunterschied zwischen rechts- und linksseitigen NN-Tumoren war noch nicht signifikant ( $p=0,073$ ). Die höchste Anzahl rechts- wie auch linksseitiger NN-Adenome/Hyperplasien fand sich im Intervall  $2 - 2,9 \text{ cm}$ . 94 % dieser Läsionen waren nicht größer als  $3,9 \text{ cm}$ .

**Abb. 3.25:** Darstellung von Form, Begrenzung, Homogenität und Echogenität der inaktiven NN-Adenome/Hyperplasien im Sonogramm (n=109)



Hormoninaktive NN-Adenome/Hyperplasien waren zu 91% glatt begrenzt, rund oder oval formiert, homogen echoarm ohne Binnenstruktur und nicht größer als 4,7 cm. 4 % inaktiver benigner Läsionen wiesen einzelne oder mehrere Auffälligkeiten in Form von Inhomogenität, unregelmäßiger Begrenzung, Formvariabilität oder Binnenstruktur auf (Tab. 3.14). 4 NN-Prozesse wiesen eine Binnenstruktur auf: 3 hatten grobzystische Areale und 1 Tumor randständige Verkalkungen.

**Tab. 3.14:** Morphologie der inaktiven NN-Adenome/Hyperpl. im Ultraschall (n=109)

homogen			inhomogen	
glatt begrenzt			glatt	unregelmäßig
rund	oval	variabel	rund	oval
echoarm <sup>1</sup> n=26	echoarm n=74	echoarm <sup>2</sup> n=1	isoechogen <sup>2</sup> n=1	echoarm <sup>2</sup> n=1
isoechogen n=1	isoechogen n=5			

<sup>1</sup> die 6,6 cm große Läsion hatte randständige Verkalkungen

<sup>2</sup> mit grobzystischen Anteilen

### **3.6.2. Hormonaktive NN-Adenome/Hyperplasien**

Bei 14 (5%) Patienten lagen 15 benigne hormonaktive NN-Tumore vor. Die endokrine Aktivität ist Tab. 3.24 zu entnehmen. Die Patientengruppe bestand aus 7 Männern und 7 Frauen. Der Altersdurchschnitt lag bei 58,1 Jahren  $\pm$  12,6 Jahre.

**Tab. 3.15:** Hormonaktive benigne NN-Adenome/Hyperplasien (n=15)

n	Diagnose	Anzahl NN-Tumor			Diagnosesicherung		
		rechts	links	beid-seits	OP	Punk-tion	Klinik/Verlauf
6	Aldosteronom	1	5	-	4	-	2
2	M.Cushing bei NN-Adenom	-	2	-	2	-	-
2	subklin.Hypercortisolismus bei NN-Adenom/Hyperpl.	1	1	-	1	-	1
1	Fam. M.Cushing bei makronodulärer Hyperpl.	1	-	-	1	-	-
1	aktives NN-Adenom (Nor-adrenalin u. Aldosteron )	-	1	-	1	-	-
2	NN-Adenom/Hyperpl. bei Hypophysentumor	-	1	1	-	1	1*
14	Gesamt	3	10	1	9	1	4

\* unter Hypophysenbestrahlung verkleinerten sich die NN-Tumoren beidseits

**Tab. 3.16:** Größe der aktiven NN-Adenome/Hyperplasien (n=15)

max. Länge in cm	1-1,9	2-2,9	3-3,9	4-4,9	5-5,9
NN-Läsion rechts n=4	2	-	-	2	-
NN-Läsion links n=11	1	5	-	3	2

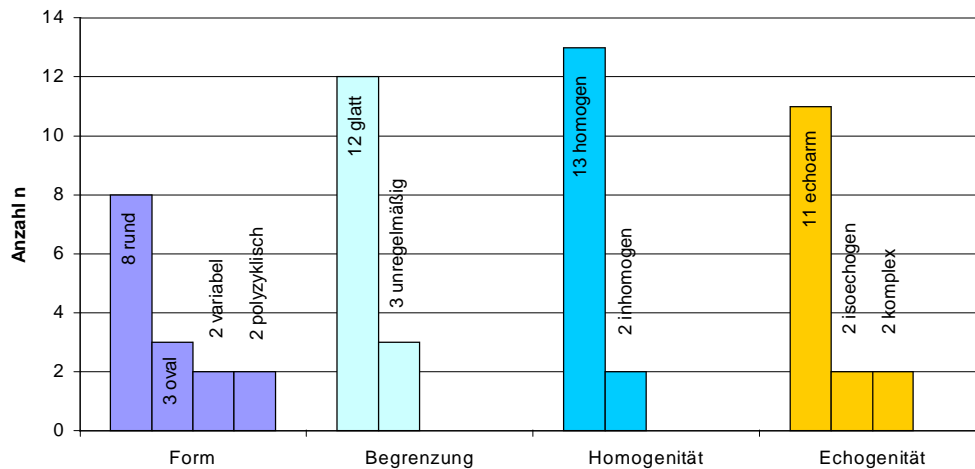
Der Größenmittelwert belief sich auf 3,2  $\pm$  1,32 cm, der Median lag bei 2,6 cm, der Modalwert bei 4,6 cm. Die Spanne der Tumorgöße reichte von 1,0 - 5,0 cm.

Beim Vergleich der Größenmittelwerte aktiver und inaktiver NN-Adenome/Hyperplasien ergab sich noch kein signifikanter Unterschied, die hormonaktiven Adenome/Hyperplasien waren jedoch tendenziell etwas größer (p=0,058).

**Tab. 3.17:** Größe aktiver und inaktiver NN-Adenome/Hyperplasien (n=15)

NN-Größe in cm	< 2	2 - 3,9	> 3,9	Mittelwert	Standard abw.
NN-Adenom/Hyperpl. aktiv n=15	3	5	7	3,2	1,32
NN-Adenom/Hyperpl. inaktiv n=109	36	67	6	2,4	1,02

**Abb. 3.26:** Darstellung von Form, Begrenzung, Homogenität und Echogenität der hormonaktiven NN-Adenome/Hyperplasien im Sonogramm (n=15)



Eine Raumforderung wies kleinzystische Areale auf.

**Tab. 3.18:** Morphologie hormonaktiver NN-Adenome/Hyperplasien (n=15)

homogen				inhomogen
glatt begrenzt			unregelmäßig	unregelmäßig
rund	oval	variabel	oval	polyzyklisch
echoarm n=7	echoarm n=2	echoarm n=1	echoarm n=1	Echog.n.def. n=2
isoechogen n=1		isoechogen n=1		

\* eine 5 cm große Läsion wies kleinzystische Anteile auf

### M.Conn

6 Patienten (Altersdurchschnitt 55 Jahre) boten ein Conn-Syndrom. 4 Patienten wurden operiert, histologisch fand sich jeweils ein benignes Adenom. Die beiden anderen M.Conn-Patienten diagnostizierte man durch Klinik, Labor und sonographischen Verlauf. 5 der Läsionen lagen linksseitig, eines rechtsseitig. 1 Conn-Adenom maß 5 cm, die anderen nur 1,0 - 2,1 cm. Alle 6 Raumforderungen zeigten sich im Ultraschallbild glatt begrenzt, homogen echoarm ohne Binnenstruktur. 4 Aldosteronome waren rund, 1 oval, der 5 cm große Tumor wies eine variable Form auf.

### **M.Cushing und präklinisches Cushing-Syndrom**

3 Patienten (34, 49 und 52 Jahre alt) wiesen ein Cushing-Syndrom auf. Bei 2 der Patienten fanden sich histologisch benigne Adenome, je linksseitig 4,6 und 2,6 cm groß. Beide Läsionen waren homogen, echoarm, ohne Binnenstruktur. Die größere Läsion war unregelmäßig begrenzt und wies eine ovale Form auf, die kleinere hatte eine glatte äußere Begrenzung und erschien rund. Bei 1 Patientin stellte man einen familiären M.Cushing bei makronodulärer Hyperplasie rechts fest. Die hyperplastische Nebenniere war 4,2 cm groß und lag rechtsseitig. Sie hatte eine variable Form, war glatt begrenzt, homogen isoechogen ohne Binnenstruktur.

2 Patienten (66 und 74 Jahre alt) wiesen einen subklinischen Hypercortisolismus auf, einer davon wurde operiert, histologisch fand sich ein benignes Adenom, den anderen Patienten diagnostizierte man durch Klinik und endokrinologische Labordiagnostik.

Die Raumforderungen waren rund, glatt begrenzt, homogen echoarm. Eine Läsion befand sich rechtsseitig und war 1,9 cm, die andere linksseitig sie war 4,6 cm groß.

### **Aldosteron- und Noradrenalin-produzierendes Adenom**

Bei einer 81jährigen Frau wurde zufällig ein 5 cm großer linksseitiger NN-Tumor entdeckt. Die Noradrenalin- und Aldosteronkonzentration im Serum war erhöht, der Tumor wurde operiert und als Adenom identifiziert. Der Ultraschallbefund vor der OP zeigte einen ovalen, glatt begrenzten, homogen echoarmen Prozeß mit kleinzystischen Arealen.

### **NN-Adenome/Hyperplasien bei Hypophysentumor**

2 Patienten (60 und 64 Jahre) wiesen NN-Läsionen im Zusammenhang mit einem Hypophysentumor auf. Ein Patient hatte eine 2,5 cm große linksseitige Läsion, sie wurde punktiert und als Adenom identifiziert. Sie war rund, glatt begrenzt, homogen isoechogen. Der andere Patient wies beidseitig NN-Raumforderungen auf, welche sich unter Hypophysenbestrahlung rückläufig zeigten. Beide NN-Tumore maßen vor der Bestrahlung 4 cm, waren unregelmäßig begrenzt, polyzyklisch nodulär formiert, inhomogen ohne Binnenstruktur.

### **3.6.3 Phäochromozytome**

9 (3%) der 326 NN-Läsionen waren Phäochromozytome. Alle wurden operiert und



erwiesen sich als benigne. Endokrinologische Labordiagnostik siehe Tab. 3.24.

Unter den Patienten befanden sich 6 Männer und 3 Frauen, der Altersdurchschnitt lag bei 58 Jahren  $\pm 13,7$  Jahre.

6 Phäochromozytome befanden sich rechts- und 3 linksseitig. Der Größenmittelwert lag bei 4,1 cm, Median 3,1 cm, mit einer Spanne von 2,6-7,8 cm  $\pm 1,70$  cm.

3 Phäochromozytome waren rund, 5 oval und 1 variabel in seiner Form. 8 Läsionen zeigten glatte Begrenzung, 1 unregelmäßige. Nur 2 Phäochromozytome waren homogen, 7 dagegen inhomogen.

5 der Raumforderungen zeigten sich echoarm, 1 echoreich und 3 waren komplexer Echogenität. 4 der 9 Phäochromozytome hatten keine Binnenstruktur, 2 wiesen grobzystische und 2 kleinzystische Areale auf, 1 Läsion war zystisch-septiert.

**Tab. 3.19:** Morphologie der Phäochromozytome im Ultraschall (n=9)

(B.: Binnenstruktur; A.: Anteilen)

homogen		inhomogen					
echoarm		echoarm		echoreich	Echogenität nicht definierbar		
ohne B. n=1	mit klein- zyst. A. n=1	ohne B. n=2	mit grob- zyst. A. n=1	ohne B. n=1	mit klein- zyst. A. n=1	mit grob- zyst. A. n=1	zystisch- septiert n=1
4,5 cm	2,7 cm	2,6 cm*	3,1 cm	3,0 cm	5,7 cm	5,1 cm	7,8 cm

\* beide Läsionen

Die Phäochromozytome wiesen eine breitgefächerte Sonomorphologie auf, 78 % der Tumore erschienen inhomogen und über 50 % besaßen eine Binnenstruktur in Form von zystischen Anteilen.

### **3.6.4 Nebennierenrindenkarzinom**

Bei 2 Patientinnen (50 und 52 Jahre alt) mit sehr großen NN-Raumforderungen wurden histologisch primäre NNR-Karzinome gesichert. Ein Tumor war endokrin aktiv (Tab. 3.24) der andere inaktiv. Beide Karzinome befanden sich rechtsseitig, das aktive maß 20 cm, das inaktive 7,6 cm. Die Raumforderungen zeigten sich formvariabel und stark inhomogen mit komplexer Echogenität ohne spezielle Binnenstruktur. Die größere Läsion war unregelmäßig begrenzt, die kleinere glatt.

### **3.6.5 Nebennierenmetastasen**

99 Patienten wiesen 120 NN-Metastasen auf. Der häufigste Primärtumor war mit 64 % das Bronchialkarzinom (Tab. 3.20). Die Patientengruppe bestand aus 19 Frauen und 80 Männern, Geschlechterverhältnis 1 : 4,2, der Altersdurchschnitt lag bei  $60,8 \pm 10,9$  Jahre. 48 (48%) Patienten boten weitere abdominale sonographische Auffälligkeiten an Leber, Niere oder/und Sonstigem. Ein Patient mit einem Bronchialkarzinom wies ein paraneoplastisches Syndrom auf, ACTH und Aldosteron wurden im Serum in erhöhter Konzentration nachgewiesen.

**Tab. 3.20:** Primärtumoren bei Diagnose Nebennierenmetastase (n=99)

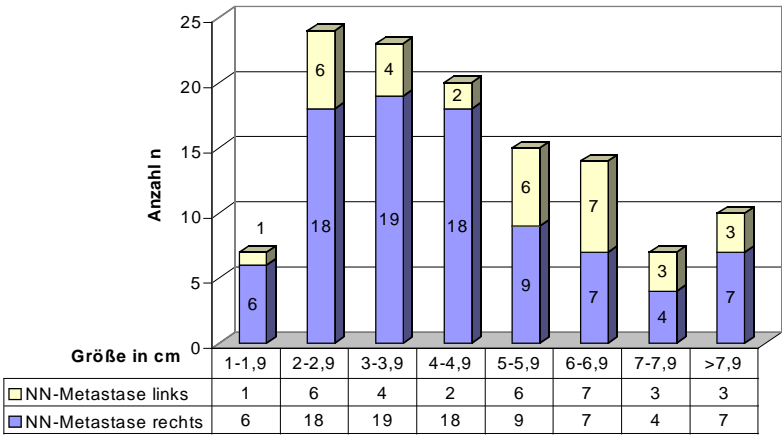
<b>Primärtumor</b>	<b>NN-Metast. unilateral</b>	<b>NN-Metast. bilateral</b>	<b>NN-Metast. gesamt</b>	<b>Prozent %</b>
Bronchialkarzinom	47	16	<b>63</b>	64
Nierenzellkarzinom	9	1	<b>10</b>	10
Kolorektales Karzinom	3	1	<b>4</b>	4
Magenkarzinom	3	-	<b>3</b>	3
Ösophaguskarzinom	2	-	<b>2</b>	2
Prostatakarzinom	2	-	<b>2</b>	2
Urothelkarzinom	2	-	<b>2</b>	2
Pankreaskarzinom	-	2	<b>2</b>	2
Mammakarzinom	2	-	<b>2</b>	2
malignes Melanom d. Auges	1	-	<b>1</b>	1
Liposarkom	1	-	<b>1</b>	1
Schilddrüsenkarzinom	1	-	<b>1</b>	1
Mundbodenkarzinom	1	-	<b>1</b>	1
Leiomyosarkom des Uterus	1	-	<b>1</b>	1
atypisches Ewing-Sarkom	1	-	<b>1</b>	1
unklarer Primärtumor	2	1	<b>3</b>	3
Gesamt	78	21	<b>99</b>	100

Bei 67 (68%) Patienten befanden sich die NN-Metastasen rechts-, bei 11 (11%) Patienten links- und bei 21 (21%) beidseitig, somit werden 88 rechtsseitige und 32 linksseitige Metastasen beschrieben.

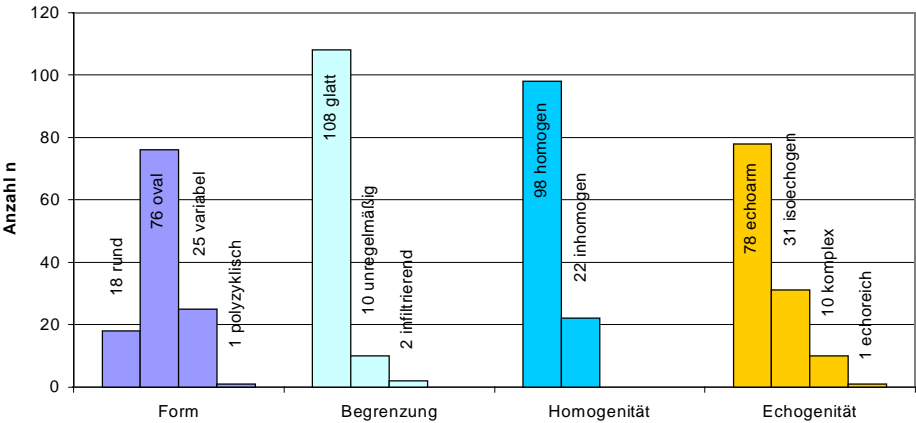
Die NN-Metastasen waren durchschnittlich  $4,7 \pm 2,43$  cm groß. Der Median lag bei

4,25 cm, die Größenwerte bewegten sich in einer Spanne von 1,1 - 12,6 cm. Es bestand kein signifikanter Größenunterschied zwischen rechts- und linksseitigen Tumoren. Der größte Anteil der Metastasen lag im Intervall 2 - 2,9 cm, 74 % waren größer als 2,9 cm. 3 Tumore wiesen eine Binnenstruktur in Form von grobzystischen Arealen auf.

**Abb. 3.27:** Größe der Metastasen (n=120)



**Abb. 3.28:** Darstellung von Form, Begrenzung, Homogenität und Echogenität der Nebennierenmetastasen im Sonogramm (n=120)



**Tab. 3.21:** Homogenität und Echogenität der Nebennierenmetastasen (n=120)

homogen		inhomogen			
echoarm	isoechogen	echoarm	isoechogen	echoreich	Echog.n.def.
n=70 (58%)	n=28* (23%)	n=8 (7%)	n=3* (3%)	n=1 (1%)	n=10* (8%)

\* je eine Läsion dieser Gruppe wies grobzystische Areale auf

NN-Metastasen zeigten sich vielfältig im Sonogramm, doch auch hier war das vorherrschende sonographische Erscheinungsbild mit 48 % (n=58) die glatt begrenzte, runde oder ovale, homogen echoarme Läsion. Der Anteil der Tumoren der eine oder mehrere Besonderheiten in Form von Inhomogenität, unregelmäßige bzw. infiltrierende Begrenzung, Formvariabilität, oder Binnenstruktur aufwies lag bei 34 %.

### **3.6.6 Sonstige Nebennierenläsionen**

#### **Myelolipom**

Bei 1 Patientin (55 Jahre) wurde histologisch ein Myelolipom (Punktion), bei einer weiteren (48 Jahre) ein Angiomyelolipom (OP) gesichert.

Die Läsionen maßen 2,9 resp. 3,7 cm, beide zeigten sich oval, glatt begrenzt, homogen isoechogen. Das Angiomyelolipom wies kleinzystische Areale auf.

#### **Nebennierenzysten**

2 Patienten (78 und 72 Jahre alt) dieser Studie boten linksseitige NN-Zysten. Der Ultraschallbefund zeigte in beiden Fällen runde, glatt begrenzte, homogene Läsionen, ohne Binnenstruktur. Eine Zyste maß 3 cm und erschien echofrei, die andere maß 4,5 cm, war echoarm und wurde histologisch als dysontogenetisch klassifiziert.

#### **Nebennierenneurofibrom**

Bei einem 34jährigen Mann mit Neurofibromatose Recklinghausen fand sich in der linken Nebennierenloge ein 4,7 cm großer Tumor der an Größe zunahm, histologisch wurde ein Neurofibrom identifiziert. Der Ultraschallbefund zeigte einen runden, glatt begrenzten, homogen echoarmen Tumor ohne Binnenstruktur.

#### **M.Addison**

Eine 67jährige Frau mit erniedrigten Cortisolwerten wies folgende rechtsseitige NN-Raumforderung im Ultraschall auf: 3,8 cm groß, rund, glatt begrenzt, homogen echoreich, mit Verkalkungen. Es stellte sich eine frühere NN-Tuberkulose.

#### **Nebennierenlymphome**

3 Patienten (51,36 und 67 Jahre alt) wiesen NN-Lymphome im Rahmen eines Non-Hodgkin Lymphoms auf. Bei 2 Patienten stellte sich ein rechtsseitiger, bei 1 Patient ein

doppelseitiger Befall dar. Die Größenwerte lagen zwischen 2,5 - 4 cm, alle Läsionen waren glatt begrenzt, homogen echoarm, ohne Binnenstruktur. 1 Lymphom wies eine runde, 1 eine ovale und 2 eine variable Form auf.

### **3.6.7 Nebennierenläsionen ohne Diagnosesicherung**

Bei einer Gruppe von 55 (19%) Patienten mit 61 NN-Läsionen konnte die Diagnose der NN-Läsionen nicht gesichert werden, bei 50 Patienten (56 Tumoren) konnte aber eine Verdachtsdiagnose gestellt werden (Tab. 3.22). 3 dieser Patienten wiesen erhöhte endokrine Aktivitäten auf (Tab. 3.24). Die NN-Raumforderungen konnten bei 20 Patienten als wahrscheinlich benigne und bei 29 als wahrscheinlich maligne eingestuft werden, 6 Fälle blieben völlig unklar.

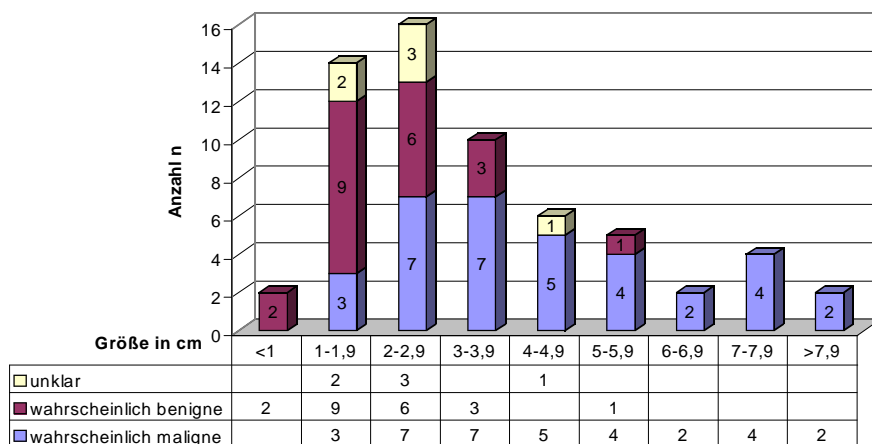
**Tab. 3.22:** Verdachtsdiagnosen der NN-Läsionen ohne Diagnosesicherung (n=55)

<b>Verdachtsdiagnose</b>	<b>Anzahl einseitig</b>	<b>Anzahl beidseitig</b>	<b>Anzahl gesamt</b>	<b>Prozent %</b>
Adenom/Hyperplasie inaktiv	16	1	<b>17</b>	30,9
Adenom/Hyperplasie aktiv	1	-	<b>1</b>	1,8
ektope ACTH-Sekretion	1	-	<b>1</b>	1,8
NN-Einblutung	1	-	<b>1</b>	1,8
primäres NN-Carzinom	1	-	<b>1</b>	1,8
Metastase bei Bronchialcarzinom	9	4	<b>13</b>	23,6
Metastase bei sonstigen Primärtumoren	14	1	<b>15</b>	27,3
alte Tbc oder Metastase	1	-	<b>1</b>	1,8
unklar	5	-	<b>5</b>	9,1
<b>Gesamt</b>	<b>49</b>	<b>6</b>	<b>55</b>	<b>100</b>

Unter den Patienten befanden sich 21 Frauen und 34 Männer. Der Altersdurchschnitt lag bei 63,5 ±14,4 Jahre.

45 (82%) Tumore befanden sich rechts, 4 (7%) links und 6 (11%) beidseits, also 51 rechtsseitige und 10 linksseitige NN-Prozesse ohne gesicherte Diagnose.

**Abb. 3.29:** Größe der NN-Läsionen ohne Diagnosesicherung (n=61)



Der Größenmittelwert dieser Läsionen lag bei  $3,41 \pm 1,99$  cm. Die NN-Tumore ohne gesicherte Diagnose fanden sich im Größenbereich 0,7-8,7 cm, mit einem Median von 2,9 cm. Die größte Gruppe dieser Läsionen lag im Größenintervall 2 - 2,9 cm. 52 % der unklaren Raumforderungen waren kleiner 2,9 cm.

Größenmittelwerte und Standardabweichungen der wahrscheinlich benignen und der sicher benignen, sowie der wahrscheinlich malignen und der sicher malignen NN-Tumore unterscheiden sich nicht signifikant voneinander, so dass man sagen kann sie sind sich ähnlich.

**Tab. 3.23:** Größe wahrscheinlich benignen (n=21) und malignen (n=34) NN-Läsionen

Größe in cm	Mittelwert	Standardabweichung
wahrscheinlich benigne n=21	2,2	1,15
sicher benigne n=139	2,7	1,21
wahrscheinlich maligne n=34	4,4	2,01
sicher maligne n=126	4,8	2,78

### 3.7 Endokrine Aktivität

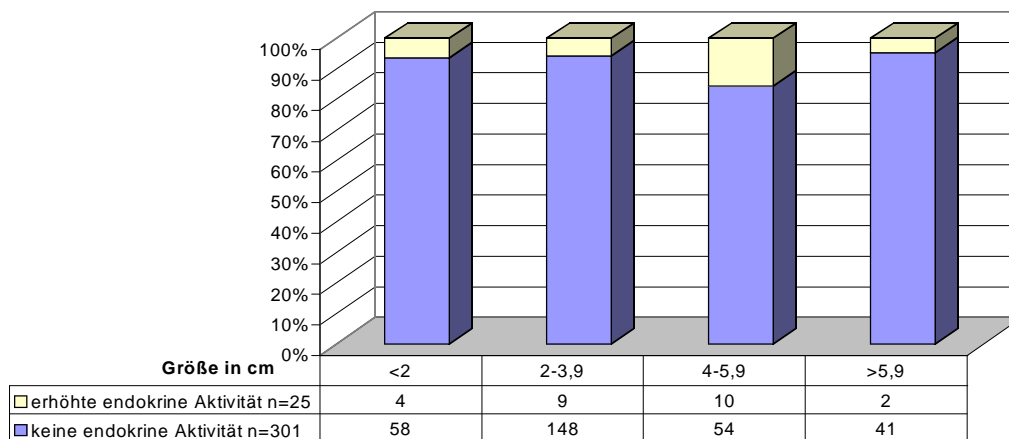
26 (9%) der 293 Patienten mit NN-Läsionen wiesen pathologische endokrinologische Laborwerte auf. In 15 Fällen war nur ein Hormon bzw. Katecholamin betroffen, bei 11 Patienten waren mehrere endokrine Parameter verändert. Eine erhöhte endokrine

Aktivität der NN-Rinde oder des NN-Marks lies sich bei 24 Patienten feststellen, 2 Patienten boten verminderte endokrine Aktivität.

**Tab. 3.24:** Endokrine Aktivität (n=26)

<b>Diagnose</b>	<b>Veränderte Laborparameter</b>	<b>Anzahl</b>
Manif.M.Cushing bei NN-Adenom	Cortisol erhöht	2
Familiärer M.Cushing bei (unilat.) makronodulärer NN-Hyperplasie	Cortisol, Aldosteron, Renin erhöht	1
Subklin.Hypercortisolismus bei NN-Adenom	Cortisol erhöht	1
Subklin.Hypercortisolismus bei NN-Adenom/Hyperplasie	ACTH erniedrigt, pathologischer Dexamethasontest	1
Hypophysentumor mit bilateraler NN-Hyperplasie/Adenom	Cortisol und ACTH erhöht	1
Hypophysentumor mit unilateralem NN-Adenom	Cortisol und ACTH erhöht	1
M.Conn bei unilat. NN-Adenom	Aldosteron erhöht	5
M.Addison nach NN-Tbc	Cortisol erniedrigt	1
NN-Adenom	Aldosteron und Noradrenalin erhöht	1
Phäochromozytom (benigne)	Adrenalin erhöht	2
Phäochromozytom (benigne)	Noradrenalin erhöht	1
Phäochromozytom (benigne)	Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin erhöht	2
Phäochromozytom (benigne)	Vanillinmandelsäure erhöht	2
Paraneoplastisches Syndrom bei Bronchialcarzinom mit NN-Met.	Aldosteron und ACTH erhöht	1
primäres NN- Carzinom	Adrenalin,Noradrenalin, Cortisol, Testosteron, 17aOH-Progesteron, DHEA-S erhöht	1
V.a. primäres NN-Carzinom	Adrenalin und Noradrenalin erniedrigt	1
V.a.NN-Adenom bei ektooper ACTH-Produktion	Cortisol und ACTH erhöht	1
V.a.NN-Adenom	Cortisol, Noradrenalin, Vanillinmandelsäure erhöht	1

**Abb. 3.30:** endokrine Aktivität und Größe der NN-Läsionen (n=326)



Es wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen endokriner Aktivität und Größe der NN-Läsionen untersucht. Bei 24 Patienten mit 25 Tumoren ließ sich eine erhöhte endokrine Aktivität nachweisen (Tab. 3.24). Es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Größen endokrin aktiver und inaktiver Läsionen ( $p=0,248$ ). Auffällig aber war eine Häufung endokrin aktiver NN-Tumore in der Größenklasse 4 - 5,9 cm, welche aber noch nicht signifikant war (Abb. 3.30).

### **3.8 Dignität der NN-Läsion und Grunderkrankung der Patienten**

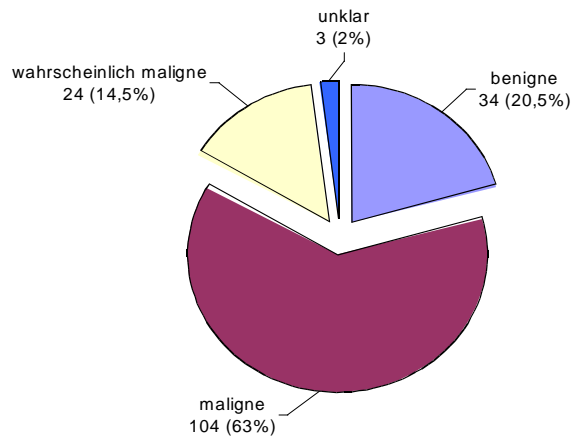
Von den 293 Patienten dieser Studie hatten 114 (39%) eine benigne Grundkrankheit und 165 (56%) ein malignes Grundleiden (2 primäre NNR-Karzinome, 163 andere Primärtumoren). Bei 14 (5%) Patienten blieb die Grundkrankheit unklar.

Von den 114 Patienten mit benigner Grundkrankheit wiesen 94 einen sicher gutartigen und 20 Patienten einen wahrscheinlich gutartigen NN-Tumor auf.

Bei 34 (21 %) der 165 Patienten mit maligner Grunderkrankung erwies sich der NN-Tumor als benigne, alle diese Läsionen wurden über den zeitlichen sonographischen Verlauf gesichert. 104 (63 %) der Patienten mit maligner Grunderkrankung wiesen NN-Metastasen/Lymphome auf und bei 27 (16 %) dieser Patienten konnte die NN-Diagnose nicht gesichert werden.



**Abb. 3.31:** Dignität der NN-Läsionen bei sicher maligner Grundkrankheit (n=165)

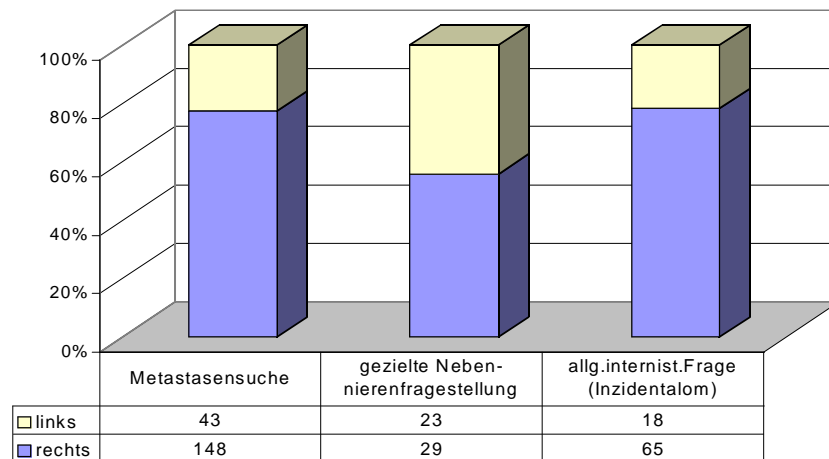


### **3.9 Analyse verschiedener Zusammenhänge zwischen Lokalisation, Größe und sonomorphologischen Kriterien der Nebennierenläsionen**

#### **3.9.1 Lokalisation, Größe und Indikationsdiagnose**

Die 326 NN-Läsionen verteilen sich auf 242 rechtsseitige und 84 linksseitige Läsionen. Es fällt auf, dass in der rechten Nebennierenloge 3mal so viele Tumore gefunden wurden wie in der linken. Prüft man nun einen Zusammenhang zwischen Lokalisation der Läsionen und Indikationsstellung zur Sonographie ergibt sich eine Abhängigkeit (Abb. 3.32,  $p=0,004$ ): bei gezielter Untersuchung fanden sich wesentlich häufiger auch linksseitig Tumore als bei der Metastasensuche bzw. einer allgemeinen Fragestellung. Da bekannt ist, dass die linke Nebennierenregion sonographisch schlechter einsehbar ist als die rechte, könnte man nun davon ausgehen, dass durch gezielte Untersuchung auch häufiger linksseitige NN-Läsionen aufgedeckt werden würden. Es bestand aber außerdem eine Abhängigkeit zwischen Indikationsstellung und Größe der Läsionen (Tab. 3.25,  $p<0,001$ ): die bei gezielter Untersuchung gefundenen Läsionen waren signifikant größer als Zufallsbefunde. Untersucht man nun unter Einbeziehung der Größe wiederum den Zusammenhang zwischen Indikationsstellung und Lokalisation, kann keine signifikante Abhängigkeit mehr nachgewiesen werden ( $p=0,580$ ). Es wurden also bei gezielten Untersuchungen zwar häufiger linksseitig NN-Prozesse gefunden, diese waren jedoch auch signifikant größer als Zufallsbefunde, so dass man nicht sagen kann ob die linksseitigen Läsionen häufiger durch gezielte Suche oder auf Grund des größeren Durchmessers gefunden wurden.

**Abb. 3.32:** Lokalisation und Indikation der NN-Läsionen (n=326)



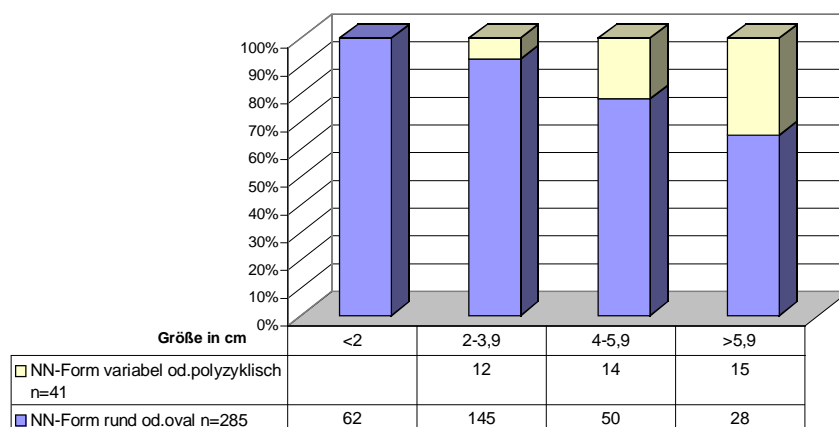
**Tab. 3.25:** Größe und Indikation der NN-Läsionen (n=326)

		Größe in cm			
Indikation zum US		Mittelwert	Standardabw.	Median	Spanne
Metastasensuche	n=191	4,0	2,37	3,4	0,6 - 12,6
gezielte Untersuchg.	n=52	3,8	2,81	3,2	0,7 - 20
Inzidentalom	n=83	2,6	1,20	2,5	0,7 - 7,8

### 3.9.2 Sonomorphologie und Größe der Nebennierenläsionen

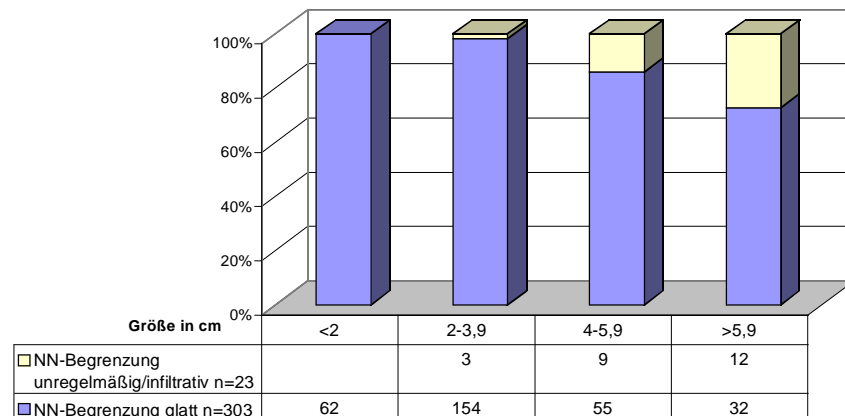
Es wurde die Abhängigkeit der einzelnen sonomorphologischen Kriterien von der Größe der NN-Tumore untersucht (Abbildungen 3.33, 34, 35, 36, 37).

**Abb. 3.33:** Form und Größe der NN-Läsionen (n=326)



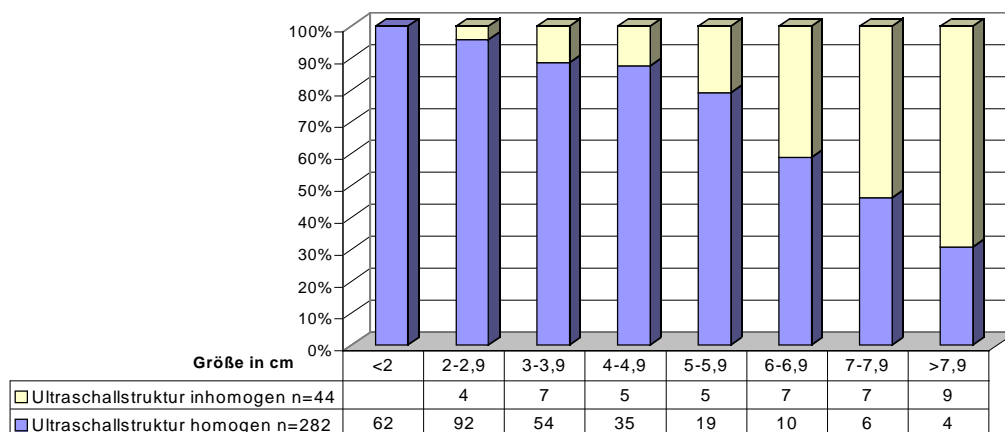
Der Größenmittelwert formvariabler bzw. polyzyklischer NN-Raumforderungen lag mit 5,8 cm signifikant höher als der runder oder ovaler mit 3,3 cm. Damit bestand eine Abhängigkeit zwischen Form und Größe der NN-Läsionen ( $p < 0,001$ ), mit zunehmender Größe erhöhte sich der Anteil formvariabler Tumore.

**Abb. 3.34:** äußere Begrenzung und Größe der NN-Läsionen (n=326)



Auch die Begrenzung der NN-Tumore war abhängig von der Größe ( $p < 0,001$ ). Unregelmäßig begrenzte NN-Läsionen wurden mit zunehmender Größe häufiger, sie waren mit 6,7 cm im Mittel signifikant größer als die glatt begrenzten mit 3,4 cm.

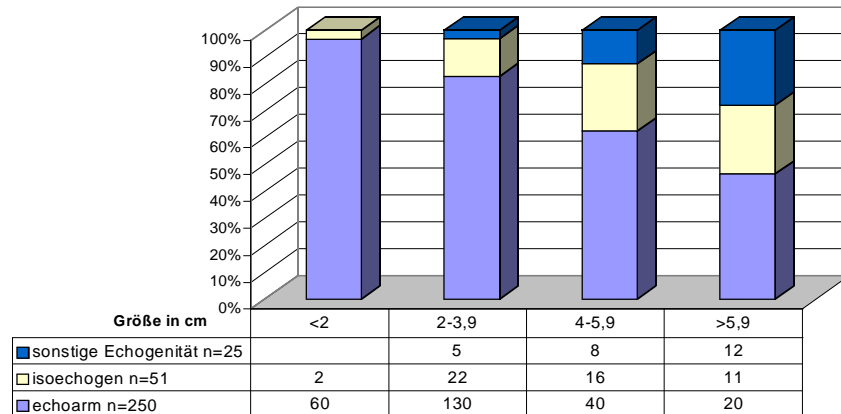
**Abb. 3.35:** Homogenität und Größe der NN-Läsionen (n=326)



Mit steigendem Durchmesser waren immer öfter inhomogene Läsionen zu beobachten, auch diese Abhängigkeit war signifikant ( $p < 0,001$ ). Während alle Tumoren  $< 2$  cm homogen waren, stieg der Anteil inhomogener Läsionen in den folgenden Größen-

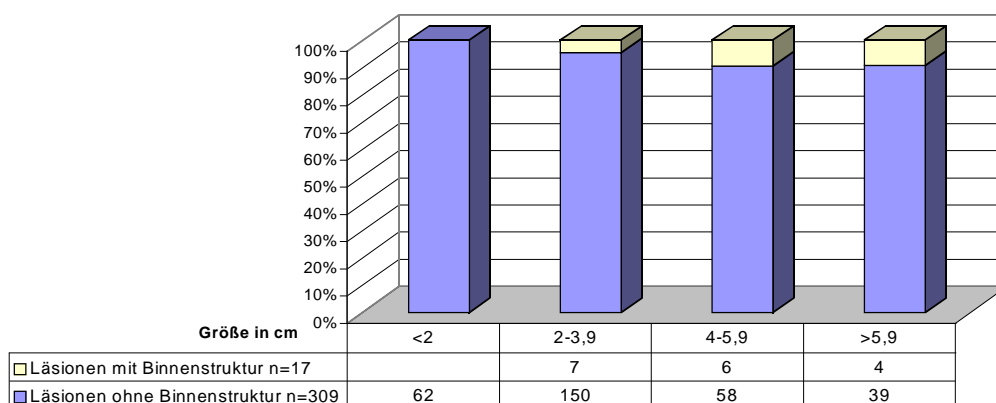
intervallen stetig an. Der Größenmittelwert inhomogener Läsionen war mit 6,4 cm doppelt so hoch wie der homogener Läsionen mit 3,2 cm.

**Abb. 3.36:** Echogenität und Größe der NN-Läsionen (n=326)



Unter sonstige Echogenität fielen 4 echoreiche, 1 echofreier und 20 Tumore komplexer Echogenität. Es wurde auch eine Abhängigkeit zwischen Echogenität und Größe der Läsionen nachgewiesen ( $p < 0,001$ ). Der Anteil echoarmer NN-Prozesse nahm mit zunehmender Größe ab, der Größenmittelwert der echoarmen Tumore lag bei 3,1 cm. Läsionen aller anderen Echoqualitäten (ins Gewicht fielen hier besonders isoechogene und solche komplexer Echogenität) hatten einen signifikant höheren Größenmittelwert mit 5,2 cm, wobei der isolierte Mittelwert isoechogener Befunde mit 4,4 cm etwas niedriger lag, doch auch noch signifikant höher als der echoarmer Läsionen.

**Abb. 3.37:** Binnenstruktur und Größe der NN-Läsionen (n=326)



17 der 326 Läsionen wiesen Binnenstrukturen in Form von zystischen Arealen (n=14) oder Verkalkungen (n=3) auf. Diese kommen bei größeren Läsionen häufiger vor, es besteht jedoch noch keine signifikante Beziehung zwischen Größe und Binnenstruktur ( $p=0,063$ ). Der Durchmesser der Tumore mit Binnenstruktur betrug im Mittel 4,9 cm, der der Tumore ohne Binnenstruktur 3,6 cm.

**Tab. 3.26:** Verteilung der zystischen NN-Läsionen auf die zugrunde liegenden NN-Diagnosen (n=14)

	<b>grobzystische Areale</b>			<b>kleinzystische Areale</b>			<b>zystisch/septiert</b>
<b>Echogenität</b>	echo-arm	isoecho-gen	komplex	echo-arm	isoecho-gen	komplex	komplex
Phäochromozytom	1	-	1	1	-	1	1
inaktives Adenom	2	1	-	-	-	-	-
aktives Adenom	-	-	-	1	-	-	-
Angiomyelolipom	-	-	-	-	1	-	-
Metastase	-	2	1	-	-	-	-
V.a. Metastase	-	1	-	-	-	-	-
Gesamt	9			4			1

### **3.9.3 Homogenität in Abhängigkeit der anderen sonomorphologischen Kriterien**

Weiterhin wurde ein Zusammenhang zwischen Homogenität der Tumoren und Form, äußerer Begrenzung, Echogenität und Binnenstruktur untersucht.

Die Homogenität erwies sich gegenüber den 4 anderen Variablen (Form, Begrenzung, Echogenität, Binnenstruktur) als abhängig, in allen 4 Fällen war  $p < 0,001$  (Tab. 3.27). Das bedeutet inhomogene Läsionen waren zu einem höheren Anteil formvariabler, unregelmäßiger begrenzt und hatten häufiger Binnenstrukturen als homogene Läsionen. Knapp die Hälfte der inhomogenen NN-Tumore wies eine komplexe Echogenität auf, deshalb war der Anteil echoarmer Befunde wesentlich geringer in dieser Gruppe. Isoechogene Läsionen wurden in homogenen sowie inhomogenen Läsionen zu gleichen Teilen beobachtet.

**Tab. 3.27:** Homogenität der NN-Läsionen in Abhängigkeit von Form, Begrenzung, Echogenität und Binnenstruktur

Homogenität		Anzahl homogener Läsionen n=242	Anzahl inhomogener Läsionen n=44
<b>Form</b>	variabel/polyzykl. n=41	24 (10%)	17 (39%)
	rund oder oval n=285	228	27
<b>Begrenzung</b>	unregelm./infiltr. n=23	11 (4%)	12 (27%)
	glatt n=303	241	32
<b>Echogenität</b>	echoarm n=250	235 (83%)	15 (34%)
	isoechogen n=51	44 (16%)	7 (16%)
	sonstige Echog. n=25	3	22
<b>Binnenstruktur</b>	vorhanden n=17	7 (3%)	10 (23%)
	keine n=309	245	34

### **3.9.4 Weitere Zusammenhänge innerhalb der sonomorphologischen Kriterien**

Ein Zusammenhang zwischen Form und Begrenzung der NN-Prozesse wurde festgestellt ( $p < 0,001$ ). Variable bzw. polyzyklisch formierte Läsionen waren öfter unregelmäßig begrenzt (15/41) als runde oder ovale (8/285). Bei runden bzw. ovalen NN-Tumoren fand sich in 98 % eine glatte Begrenzung.

Außerdem bestand eine Abhängigkeit zwischen Echogenität und Form der NN-Läsionen ( $p < 0,001$ ). Echoarme Raumforderungen waren selten variabel oder polyzyklisch in ihrer Form (23/250), bei isoechogenen war dieser Anteil etwas höher (9/51) und Läsionen komplexer Echogenität wiesen einen besonders hohen Anteil mit variabler Form auf (8/20). Eine ähnliche Beziehung fand sich zwischen Echogenität und Begrenzung der NN-Läsionen ( $p = 0,004$ ). In der Gruppe komplexer Echogenität fanden sich besonders viel unregelmäßig begrenzte Läsionen (5/20).

### **3.10 Vergleich der verschiedener Kriterien benigner, maligner, unklarer NN-Läsionen**

134 Patienten wiesen 139 benigne, 104 Patienten 126 maligne und 55 Patienten 61 ungeklärte NN-Läsionen auf. Bei 55 der 61 unklaren Läsionen konnte eine Verdachtsdiagnose gestellt werden (Tab. 3.22).

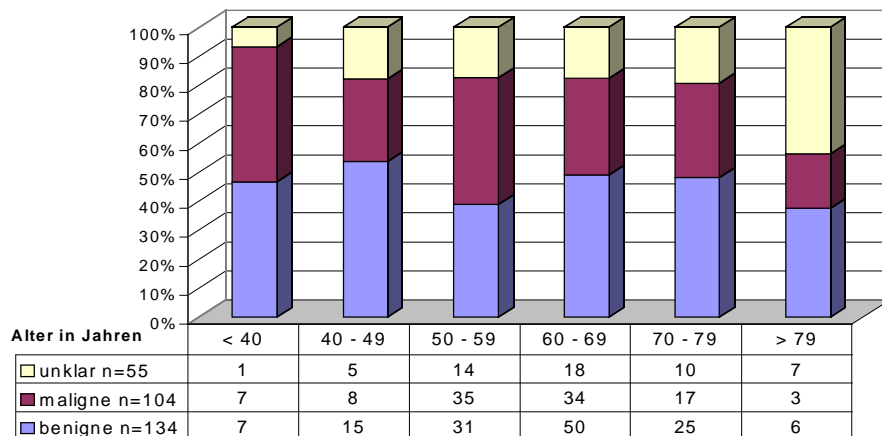
**Tab. 3.28:** Benigne, maligne und unklare NN-Läsionen (n=326)

NN-Läsion benigne		NN-Läsion maligne		NN-Läsion unklar	
Adenom/Hyperpl. inaktiv	109	Metastasen	120	wahrscheinlich benigne	21
Adenom/Hyperpl. aktiv	15	Karzinom	2	wahrscheinlich maligne	34
Myelolipom	2	Lymphom	4	unklar	6
Zysten	2				
M.Addison	1				
Neurofibrom	1				
Phäochromozytom	9				

### 3.10.1 Dignität und Patientenalter

Die meisten benignen NN-Läsionen fanden sich in der Altersgruppe der 60 - 69 jährigen, maligne NN-Tumoren waren bei Patienten zwischen 50 - 59 Jahren am häufigsten (Abb. 3.38). Aber ein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung benigner, maligner und unklarer NN-Läsionen bestand nicht. Auffällig war, ein besonders hoher Anteil unklarer Läsionen bei den über 79jährigen Patienten.

**Abb. 3.38:** Patientenalter und Dignität der NN-Läsionen (n=293)

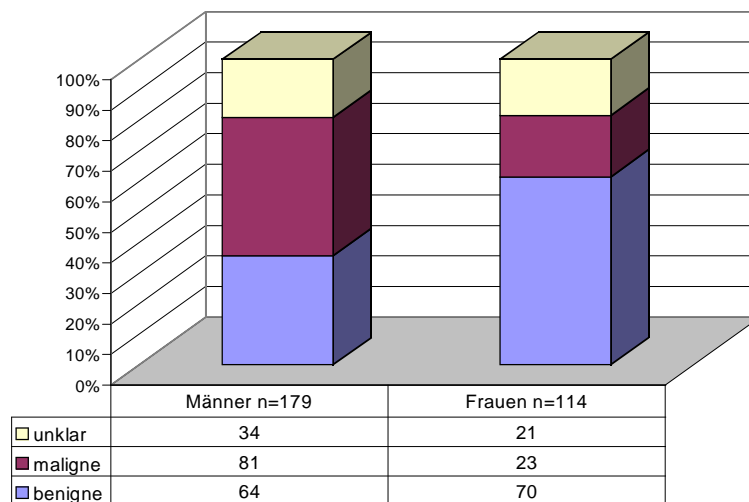


**Tab. 3.29:** Patientenalter und Dignität der NN-Läsionen (n=293)

	benigne n=134	maligne n=104	unklar n=55
<b>Altersdurchschnitt Jahre</b>	61,6	60,4	63,5
<b>Standardabw. Jahre</b>	12,05	11,04	14,40
<b>Altersmedian Jahre</b>	63,5	60,4	63,6
<b>Altersspanne Jahre</b>	25 - 88	32 - 82	0,1 - 87
<b>Frauen : Männer</b>	70 : 64	23 : 81	21 : 34

### 3.10.2 Dignität und Patientengeschlecht

**Abb. 3.39:** Patientengeschlecht und Dignität der NN-Läsionen (n=293)



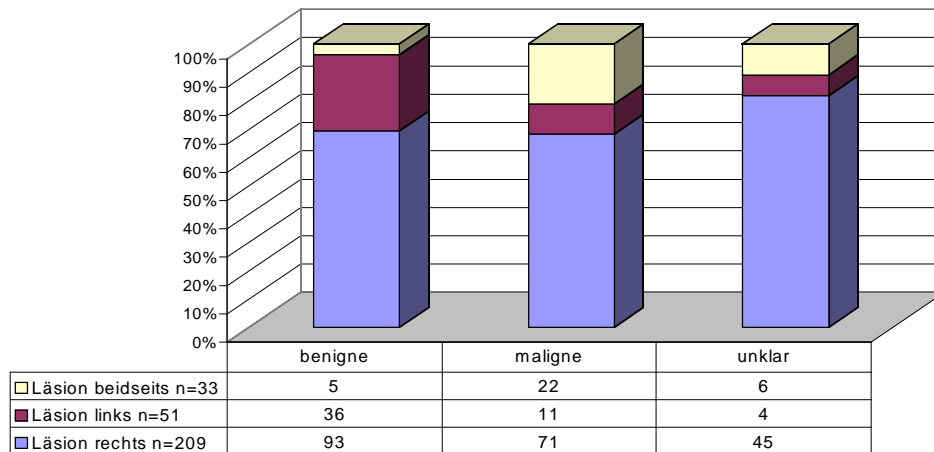
Es bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich der Verteilung benigner und maligner NN-Tumore auf die Geschlechter ( $p < 0,001$ ). Maligne Läsionen fanden sich signifikant häufiger bei Männern und benigne bei Frauen, unklare Läsionen waren etwa gleich verteilt.

### 3.10.3 Dignität und Nebennierenlokalisation

Auch die Lokalisation der NN-Tumore zeigte eine signifikante Abhängigkeit zur Dignität ( $p < 0,001$ ). Maligne Läsionen befanden sich besonders häufig beidseits, benigne besonders häufig linksseitig und besonders selten beidseitig. Unklare Läsionen waren sehr selten linksseitig.



**Abb. 3.40:** Dignität und Lokalisation der NN-Läsionen (n=293)

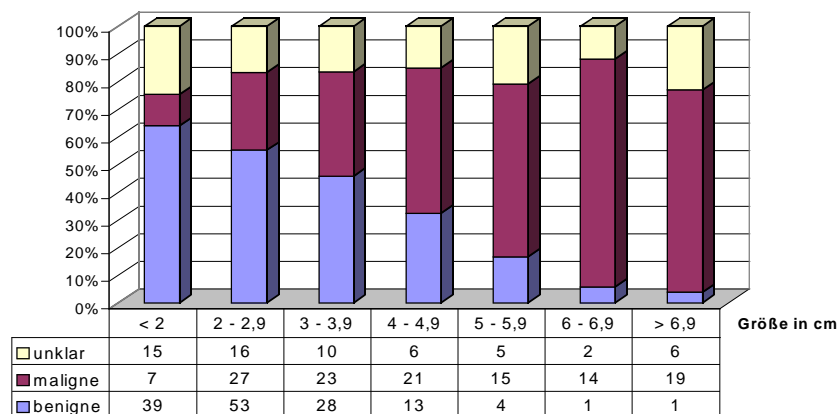


### 3.10.4 Dignität und Nebennierentumorgröße

**Tab. 3.30:** Größenvergleich benigner, maligner und unklarer NN-Läsionen

	benigne n=139	maligne n=126	unklar n=61
<b>Größenmittelwert cm</b>	<b>2,7</b>	<b>4,8</b>	<b>3,4</b>
<b>Standardabweichung cm</b>	1,21	2,78	1,99
<b>Größenmedian cm</b>	2,5	4,1	2,9
<b>Größenspanne cm</b>	0,6 – 7,8	1,1 - 20	0,7 - 8,7

**Abb. 3.41:** Dignität und Größe der NN-Läsionen (n=326)



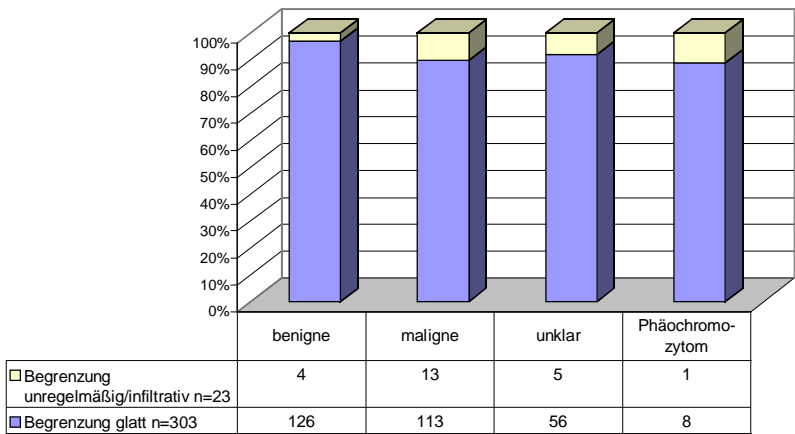
Es konnte eine Abhängigkeit der Größe der NN-Läsionen von der Dignität festgestellt werden ( $p < 0,001$ ). Maligne Tumore waren signifikant größer als benigne und unklare,

außerdem wiesen sie eine breitere Streuung auf (Tab. 3.30). Trotzdem lagen die meisten bösartigen wie auch gutartigen NN-Läsionen im Größenbereich 2 - 2,9 cm. Bis zu einer Größe von 3,9 cm fanden sich mehr benigne Läsionen, ab 4 cm überwogen maligne Tumoren in jeder Intervallklasse (Abb. 3.41).

### 3.10.5 Dignität und Nebennierenmorphologie

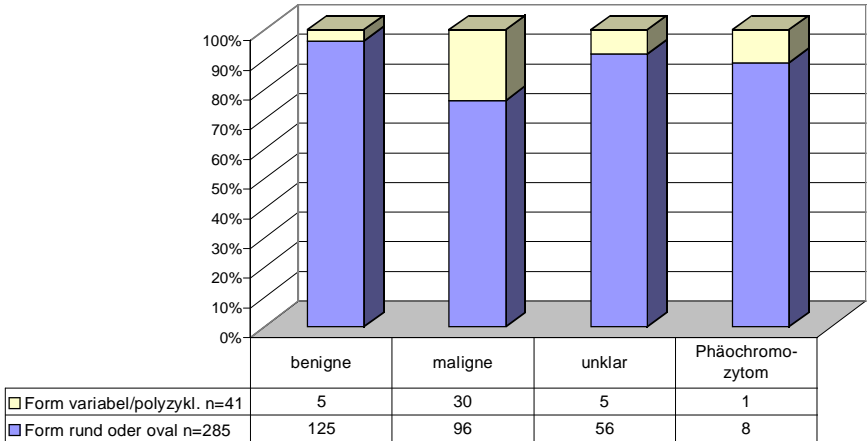
Da Phäochromozytome ein eigenes morphologisches Bild im Sonogramm boten werden sie separat aufgeführt, trotzdem alle 9 Phäochromozytome dieser Studie benigne waren.

**Abb. 3.42:** Dignität und Begrenzung der NN-Läsionen im Sonogramm (n=326)



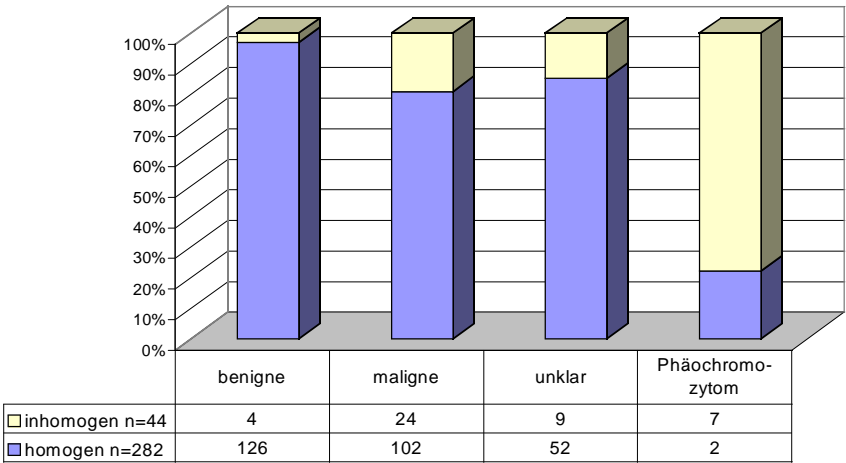
Bezüglich Dignität und Begrenzung der NN-Läsionen konnte keine signifikante Abhängigkeit festgestellt werden. Die Abbildung zeigt jedoch, dass maligne Läsionen etwas häufiger (10%) unregelmäßig begrenzt waren als benigne (3%).

**Abb. 3.43:** Dignität und Form der NN-Läsionen im Sonogramm (n=326)



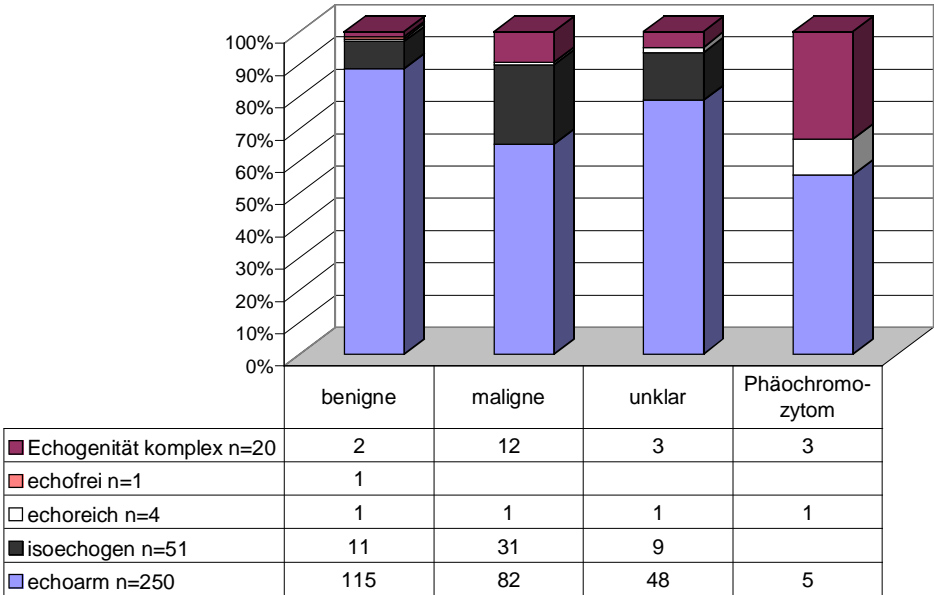
Zwischen Dignität und Form ist ein Zusammenhang nachzuweisen ( $p<0,001$ ), maligne Läsionen waren signifikant häufiger formvariabel als benigne.

**Abb. 3.44:** Dignität und Homogenität der NN-Läsionen im Sonogramm (n=326)



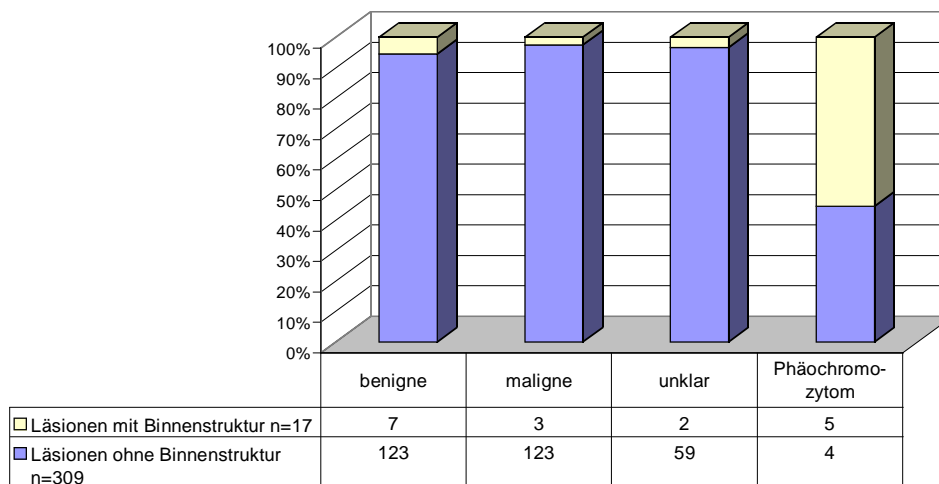
Auch Dignität und Homogenität der NN-Läsionen zeigten eine signifikante Abhängigkeit voneinander ( $p<0,001$ ). Benigne Läsionen waren besonders selten inhomogen, maligne dagegen häufiger und Phäochromozytome erschienen zum überwiegenden Teil inhomogen.

**Abb. 3.45:** Dignität und Echogenität der NN-Läsionen im Sonogramm (n=326)



Es wurde die Beziehung zwischen Echogenität und Dignität der Tumore untersucht, dazu wurden die Echoqualitäten echofrei, isoechogen, echoreich und komplex zusammengefasst und ins Verhältnis zu den echoarmen Läsionen gesetzt. Eine Abhängigkeit konnte festgestellt werden ( $p < 0,001$ ): benigne NN-Tumore waren signifikant häufiger echoarm als maligne und Phäochromozytome. Die isolierte Betrachtung der echoarmen und isoechogenen NN-Prozesse ergab ebenfalls eine Abhängigkeit: maligne Läsionen waren signifikant häufiger isoechogen als benigne.

**Abb. 3.46:** Dignität und Binnenstruktur der NN-Läsionen im Sonogramm (n=326)



Auch Binnenstruktur und Dignität der NN-Läsionen zeigten eine gewisse Abhängigkeit voneinander ( $p < 0,001$ ), diese wurde jedoch durch die Phäochromozytome verursacht. Phäochromozytome wiesen gegenüber allen anderen NN-Tumoren signifikant häufiger Binnenstrukturen (in Form von zystischen Anteilen) auf.

### **3.10.6 Vorhersage der Dignität**

Bisher wurde die Abhängigkeit der Dignität der NN-Läsionen von den sonomorphologischen Kriterien (Größe, Begrenzung, Form, Homogenität, Echogenität und Binnenstruktur) im einzelnen untersucht. Mit Hilfe der Logistischen Regression wurde nun der Gesamteinfluß der oben genannten Kriterien auf die Dignität (NN-Läsion benigne vs. maligne) errechnet. Dabei konnte festgestellt werden, dass das Hauptkriterium zur Unterscheidung benigner von malignen NN-Läsionen die Größe ist, in geringerem Maß auch die Form. Die anderen Parameter werden also durch die Größe ausreichend repräsentiert (siehe Kapitel 3.9.2 je größer NN-Läsionen, desto höher der

Anteil inhomogener, formvariabler, unregelmäßig begrenzter Tumore und desto seltener sind echoarme Läsionen).

Durch Ausmessung der Größe und Beurteilung der Form der NN-Tumore im Ultraschall kann die Dignität zu 71% richtig vorhergesagt werden. Die Richtigkeit der Vorhersage ist bei benignen Läsionen größer (79%), als bei malignen (63%), da diese wesentlich vielgestaltiger sind. Je größer und formvariabler NN-Raumforderungen im Sonogramm erscheinen, desto höher ist also das Risiko, dass sie maligne sind. Rechnerisch wurde ermittelt, dass sich das Risiko für Malignität mit jedem Zentimeter Durchmesser etwa verdoppelt (pro 1 cm steigt das Risiko für Malignität auf 2,1), bei Formvariabilität erhöht es sich auf 2,9. Daraufhin konnte für jeden NN-Tumor dieser Studie die Vorhersage für das Auftreten der einen oder anderen Dignitätsform (benigne oder maligne) berechnet werden. Auf dieser Grundlage errechneten sich die Wahrscheinlichkeitswerte in Tabelle 3.31. NN-Läsionen größer 3,5 cm mit einer runden oder ovalen Form, hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit maligne zu sein als benigne. Eine variable Form sprach bereits bei Tumoren größer 2,1 cm mehr für Malignität.

**Tab. 3.31:** Wahrscheinlichkeiten für Benignität bzw. Malignität der NN-Läsionen auf der Grundlage sonographischer Größenbestimmung und Formbeurteilung (Formklasse 1-rund/oval 2-variabel/polyzyklisch)

<b>Größe</b>	<b>Wahrscheinlichkeit für Malignität bei Formklasse 1</b>	<b>Wahrscheinlichkeit für Malignität bei Formklasse 2</b>
1,0 cm	13 %	
1,5 cm	18 %	
2,0 cm	24 %	48 %
2,5 cm	31 %	57 %
3,0 cm	40 %	66 %
3,5 cm	49 %	74 %
4,0 cm	58 %	80 %
4,5 cm	67 %	80 %
5,0 cm	75 %	90 %
6,0 cm	86 %	95 %
7,0 cm	93 %	97 %

## 4. Diskussion

### 4.1 Bedeutung der eigenen Ergebnisse und Fehlermöglichkeiten

NN-Läsionen haben in den letzten Jahren mehr an Bedeutung gewonnen, da durch häufigere Anwendung verbesserter bildgebender Untersuchungsverfahren solche Läsionen immer häufiger nachgewiesen wurden, oft auch zufällig. Im Rahmen groß angelegter CT-Untersuchungen wiesen Herrera et al. (38) bei 3,4 % ihrer 61054 Patienten NN-Läsionen allgemein und bei 0,4 % Inzidentalome nach, Kley et al. (48) wiesen sogar bei 10,9 % von 2568 Patienten NN-Läsionen nach (6,5 % < 1 cm; 4,4 % > 1 cm). Diese Ergebnisse stützen auch ältere Sektionsprotokolle in denen die Häufigkeit von NN-Adenomen mit 1,4 - 8,7 % angegeben wurde (1, 36, 51).

Durch ihre relativ einfache und unkomplizierte Handhabung, sowie die absolute Komplikationslosigkeit hat die abdominelle Sonographie als Screeningmethode eine Bedeutung in der NN-Diagnostik. Ende der 70er Jahre begannen Sample and Sarti (80) mit der sonographischen Darstellung der Nebennieren, später versuchte man immer wieder spezielle sonographische Untersuchungstechniken und Differenzierungsmöglichkeiten für die verschiedenen NN-Läsionen zu entwickeln (14, 34, 96).

In der Klinik der Inneren Medizin der Universitätsklinik Marburg wurden alle NN-Läsionen die in den transabdominellen Ultraschalluntersuchungen der Jahre 1988 - 99 aufgefallen sind, dokumentiert und retrospektiv ausgewertet. In die Studie wurden 293 Patienten mit insgesamt 326 NN-Läsionen aufgenommen. Der endokrin aktive Nebennierentumor war dabei im Verhältnis zur Gesamtzahl aller NN-Läsionen relativ selten 24/326. Den größten Anteil stellten sekundäre NN-Malignome 124/326 gefolgt von inaktiven NN-Adenomen/Hyperplasien 109/326. Die Zahlen sind sicher nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung, aber für das Patientengut einer großen Klinik. Auch in anderen NN-Studien machten inaktive Adenome/Hyperplasien und sekundäre Malignome den größten Anteil der NN-Läsionen aus, Strunk et al. (89) wies unter 334 computertomographisch auffälligen Nebennieren 160 inaktive Adenome und Hyperplasien, 77 Metastasen und 65 endokrin aktive NN-Erkrankungen nach, Päivänsalo et al. (68) wies unter 117 sonographisch auffälligen Nebennieren 22 inaktive Adenome und 58 Metastasen nach und wie bereits anfangs erwähnt wurde schon Mitte des 20. Jahrhunderts in groß angelegten Autopsiestudien eine hohe Inzidenz von NN-Adenomen

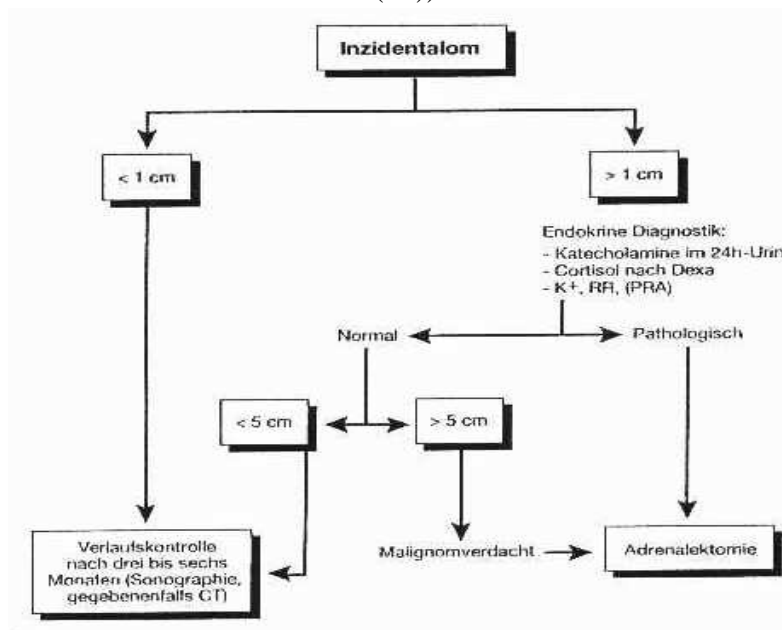
nachgewiesen (1,41 - 8,7 %). Auch die hämatogene Metastasierung in die Nebennieren wurde in Autopsiestudien metastasierter Malignome mit einer großer Häufigkeit (25 - 27 %) angegeben (2, 29), sie sind einer der häufigsten Meastasierungsorte.

Bei einem großen Teil der Patienten der vorliegenden Studie wurde die NN-Läsion zufällig entdeckt 83/326, im Rahmen anderer Indikationen für eine abdominelle Sonographie. Der Anteil der Inzidentalome (Definition Kap. 1.3) an allen NN-Läsionen lag in der eigenen Studie mit 25 % zwischen den Angaben anderer Autoren (17 % Herrera et al. (38), 30 % Abecassis et al. (1)). In CT-Untersuchungen wird die Inzidenz von Inzidentalomen mit 0,4 - 1,3 % angegeben (1, 7, 38). Bei Vorliegen eines Inzidentaloms sollte eine bestimmte Basisdiagnostik erfolgen, in der Literatur finden sich unterschiedliche Ansichten in welchem Umfang diese erfolgen sollte (Tab. 4.1). In der eigenen Studie wurde nur zum Teil eine endokrinologische Basisdiagnostik durchgeführt, es ist nicht dokumentiert worden wie häufig. In anderen Studien wurde eine endokrinologische Basisdiagnostik (teilweise unklar in welchem Umfang) zu 85 % Terzolo et al. (92) n=210, zu 78 % Bastounis et al. (6) n=86, zu 50 % Herrera et al. (38) n=342, zu 100 % Hensen et al. (37) n=50, (Tab. 4.1) durchgeführt.

**Tab. 4.1:** Empfehlungen zur Endokrinologische Basisdiagnostik bei Inzidentalomen

<b>Endokrinologische Basisdiagnostik</b>		
<b>Hensen et al. 1990</b>	<b>Ross/Aron 1990</b>	<b>Reincke/Allolio 1995</b>
<b>1. Anamnese, Klinik/Symptomatik der Patienten, Blutdruckverhalten</b>		
<b>2.</b> Dexamethason-Suppressionstest	<b>2.</b> 24 h-Urinexkretion von VMS, Metanephrinen oder	<b>2.</b> Katecholamine (VMS) im 24 h-Urin
<b>3.</b> Katecholamine (VMS) im 24 h-Urin (2x)	Katecholaminen	<b>3.</b> Dexamethason-Suppressionstest
<b>4.</b> Plasma- K <sup>+</sup> (2x), Plasma-Reninaktivität (PRA), Aldosteron-Exkretion	<b>3.</b> Serum-K <sup>+</sup> bei Hypertonie	<b>4.</b> Serum-K <sup>+</sup> , (ev. PRA)
<b>5.</b> Plasma-Testosteron, -Östradiol, -DHEAS	<b>4.</b> Glucocortikoid- bzw. Androgen-Exkretion nur bei klinischer Symptomatik	

**Abb. 4.1:** Flußdiagramm zur Abklärung und Therapie des NN-Inzidentaloms (Reincke und Allolio 1995 (73))



Bei einem mit 19 % relativ großen Anteil der Patienten 61/326, war es auf Grund unzureichender diagnostischer Maßnahmen nicht möglich eine Diagnose der NN-Läsion zu stellen bzw. die Verdachtsdiagnose zu sichern.

Fehlermöglichkeiten ergaben sich in erster Linie aus der Retrospektivität der Studie, dabei wurden bereits vorhandene bzw. gemessene Daten ausgewertet. Bestimmte Angaben sind subjektiv und können deshalb, abhängig vom untersuchenden Arzt, individuell in einem begrenzten Rahmen variieren, z.B. die Indikationsstellung zur Ultraschalluntersuchung welche zur Dokumentation nur dem Überweisungsformular entnommen wurde. Desweiteren lagen einige Daten unvollständig vor, diese Tatsache wurde bei 19 % der NN-Läsionen als fehlende Diagnosesicherung dokumentiert. Bei fehlender endokriner Labordiagnostik und fehlender Symptomatik, wurde die endokrine Aktivität der NN-Läsion als unauffällig bzw. normal gewertet, es wurde dabei leider nicht dokumentiert wie oft eine endokrinologische Labordiagnostik durchgeführt wurde. Die Auswertung des sonographischen Befundes geschah an Hand der archivierten Ultraschallbilder in Zusammenschau mit dem diktierten Befund. Der sogenannte Real-time-Effekt der Sonographie fiel somit weg, die Bildqualität war nicht immer gleich gut. Eine weitere Fehlermöglichkeit ist noch aufzuführen, bei Patienten mit gesichertem malignen Primärtumor und NN-Läsion mit im Verlauf dokumentierter Größenänderung



wurde die Diagnose sekundäres NN-Malignom bzw. NN-Metastase gestellt. Die Möglichkeit eines Zweitkarzinoms, also eines primären NNR-Karzinoms wurde auf Grund des so seltenen Vorkommens von NNR-Karzinomen (1-2/1 Million bzw. 0,02-0,2 % aller Karzinome (64); 0,2-0,3/1 Million/Jahr, (99)), im Gegensatz zu NN-Metastasen (2, 29) nicht berücksichtigt. Zu erwähnen ist nocheinmal, dass die eindeutige Unterscheidung zwischen Adenomen und Hyperplasien nur histologisch möglich ist und in der vorliegenden Studie deshalb meist nur von inaktiven oder aktiven NN-Adenomen/Hyperplasien gesprochen wird.

#### **4.2 Alter- und Geschlechtsverteilung**

Unter den 293 Patienten mit NN-Läsionen waren 179 Männer und 114 Frauen, das entsprach einem Geschlechterverhältnis von 1,6 : 1. Ein signifikanter Altersunterschied zwischen Frauen, Altersdurchschnitt 62,3 Jahre, und Männern, Altersdurchschnitt 61,0 Jahre, lag nicht vor. Unter den 79 Patienten mit Inzidentalomen bestand mit 38 Männern und 41 Frauen, ein relativ ausgewogenes Geschlechterverhältnis (1 : 1,1).

In anderen Inzidentalomstudien (CT- sowie Autopsiestudien) überwog oft der Anteil weiblicher Patienten, die Altersverteilung stimmte weitestgehend überein. Mit steigendem Alter nahm die Inzidenz von Inzidentalomen zu, sehr selten fanden sich Patienten unter 40 Jahre, der größte Anteil war zwischen 50 und 69 Jahre alt (5, 37, 38, 73, 77, 92). Dobbie (18) stellte bereits 1969 die These auf, dass die Bildung von adrenocorticalen nodulären Hyperplasien die Folge von Ischämien bei Gefäßveränderungen sei und damit ein „natürlicher“ Alterungsprozess. Das Alter der Patienten der eigenen Studie korrelierte aber nicht mit der Größe des NN-Tumors (Abb. 3.9).

Der hohe Anteil Männer insgesamt (179/293) in der eigenen Studie ist in erster Linie durch das häufige Vorkommen von NN-Metastasen zu erklären. Bei 34 % (99/293) der Patienten, erwiesen sich die NN-Läsionen als Metastasen, das Geschlechterverhältnis in dieser Gruppe lag bei 1 : 4,2 (Frauen : Männer), Altersdurchschnitt 60,8 Jahre. Den größten Teil der Primärkarzinome machten dabei die Bronchialkarzinome aus (63/99), welche bekannterweise wesentlich häufiger das männliche Geschlecht betreffen. Inaktive NN-Adenome/Hyperplasien (105/293) traten etwas häufiger bei Frauen auf (56 Frauen : 49 Männern), der Altersdurchschnitt lag hier bei 62,5 Jahren. Es konnte auch nachgewiesen werden, dass maligne NN-Läsionen signifikant häufiger bei Männer und benigne NN-Läsionen signifikant häufiger bei Frauen vorkamen.

Die Patienten mit Inzidentalomen (darunter 2,5 % sicher maligne Läsionen) waren signifikant älter als die mit Nicht-Inzidentalomen (darunter 48 % sicher maligne Läsionen), (64,1 vs. 60,6 Jahre). Patienten mit ungeklärten NN-Läsionen fanden sich besonders häufig in der Altersgruppe > 79 Jahre.

#### **4.3 Lokalisation und Größe der Nebennierenläsionen**

Die NN-Läsionen waren in 71 % der Fälle rechts-, in 17 % links- und in 11 % der Fälle beidseitig lokalisiert. Die mittlere Größe aller NN-Tumoren betrug 3,6 cm (Spanne 0,6 - 20 cm), wobei die rechtsseitigen Läsionen mit 3,5 cm etwas kleiner als die linksseitigen mit 4,0 cm waren, dieser Unterschied war noch nicht signifikant. Mit 29 % lagen die meisten der NN-Läsionen im Intervall 2 - 2,9 cm.

Die Inzidentalome befanden sich zu 77 % rechts-, zu 14% links- und zu 5 % beidseitig. Sie waren durchschnittlich kleiner, 2,6 cm, Spanne 0,7 - 7,8 cm, gegenüber der Gesamtheit aller NN-Läsionen (3,6 cm). Auch die Inzidentalome waren rechtsseitig im Durchschnitt etwas kleiner (2,5 cm) als linksseitig (3,0 cm) und mit 40 % lagen auch hier die meisten Läsionen im Größenintervall 2 - 2,9 cm. Fontana et al. (24) stellte in seiner sonographischen Untersuchung ebenfalls fest, dass die rechtsseitigen NN-Läsionen durchschnittlich etwas kleiner waren als die linksseitigen (3,5 vs. 4,1 cm), sowie auch in anderen konventionell sonographischen Inzidentalom-Studien häufiger rechts- als linksseitig NN-Läsionen nachgewiesen wurden. In den meisten CT-Untersuchungen fanden sich Inzidentalome gleichermaßen rechts- wie auch linksseitig (5, 73, 92), Herrera et al. (38) wies allerdings in einer computertomographischen Studie häufiger rechtsseitige NN-Läsionen nach.

Aber die Tatsache, dass in der eigenen Studie wesentlich mehr rechtsseitige NN-Läsionen gefunden wurden (242/326) als linksseitige, sowie die Tatsache, dass die rechtsseitigen NN-Läsionen im Durchschnitt kleiner waren als die linksseitigen, stützen die Erfahrungen, dass die konventionelle abdominelle Sonographie ihre Schwäche im Entdecken linksseitiger NN-Läsionen hat.

Die mittlere Größe von Inzidentalomen wird in der Literatur mit 2,7 - 3,6 cm angegeben (1, 5, 37, 73), eigene Studie 2,6 cm. Die Inzidentalome der vorliegenden Studie waren signifikant kleiner gegenüber den Nicht-Inzidentalomen (2,6 vs. 4,0 cm). Das liegt in erster Linie daran, dass Inzidentalome zum größten Teil benigne und Nicht-Inzidentalome zum größten Teil maligne waren.

Die Größen der rechts- und linksseitigen NN-Läsionen der Patienten mit beidseitigen NN-Prozessen (n=33) korrelierten miteinander ( $r=0,571$ ), die beiden Läsionen waren häufig ungefähr gleich groß (Abb. 3.7). Das beruht am ehesten darauf, dass die Entitäten beider Läsionen eines Patienten immer die Gleiche war (z.B. bilaterale NN-Metastasen bzw. bilaterale NN-Adenome). 64 % der bilateralen NN-Läsionen waren Metastasen, 15 % Adenome/Hyperplasien und 21 % ohne Diagnosesicherung. NN-Metastasen/Lymphome traten in 21 % der Fälle bilateral auf, inaktive NN-Adenome/Hyperplasien dagegen nur in 4 %.

Maligne NN-Läsionen ( $\varnothing$  4,8 cm), in der eigenen Studie zu 95 % durch NN-Metastasen repräsentiert, waren signifikant größer als benigne ( $\varnothing$  2,7 cm), die NN-Tumoren mit unklarer Diagnose ( $\varnothing$  3,4 cm) lagen dazwischen. Auch die malignen Läsionen befanden sich vorwiegend im Intervall 2 - 2,9 cm. Bis zu einer Größe von 4 cm überwogen benigne NN-Läsionen, darüber maligne (Abb. 3.41). Auch frühere Studien bewiesen, dass maligne NN-Läsionen signifikant größer als benigne sind (5, 40, 92). In einer sonographischen Untersuchung von Päävänsalo et al. (68) waren inaktive Adenome mit 2,5 cm signifikant kleiner als NN-Metastasen mit 3,5 cm.

Innerhalb der Gruppe der benignen NN-Läsionen waren die inaktiven NN-Adenome/Hyperplasien (n=109;  $\varnothing$  2,4 cm) etwas kleiner als Phäochromozytome (n=9;  $\varnothing$  4,1 cm) und aktive NN-Adenome/Hyperplasien (n=15;  $\varnothing$  3,2 cm). Der Größenunterschied zwischen aktiven und inaktiven NN-Adenomen/Hyperplasien war noch nicht signifikant, da sich besonders die Conn-Adenome als recht klein erwiesen (5 von 6 waren  $< 2,1$  cm). Die Größe von NN-Läsionen allgemein und die der Inzidentalome im Besonderen ist einer der wichtigsten Faktoren für die Differenzierung maligner und benigner Prozesse (40). Teilweise kann die Größe auch hilfreich sein für die Beurteilung der endokrinen Aktivität von NN-Läsionen (73).

**Tab. 4.2:** Größe im cm von Inzidentalomen entsprechend ihrer Diagnose

<b>Inzidentalom-diagnosen</b>	Hensen et al., 1990 n=50	Herrera et al., 1991 n=342	Terzolo et al., 1997 n=210	Angeli et al., 1997 n=887	Bastounis et al., 1997 n=86	<b>Eigene Daten '03 n=79</b>
<b>Adenom/Hyperplasie allgemein</b>			2 - 6	1 - 15		
<b>Adenom/Hyperplasie inaktiv</b>						<b>0,9 - 4,7</b>
<b>M.Cushing</b>	> 3	4,2 - 4,5			2 - 3	
<b>Prä-Cushing</b>	3 - 5					<b>1,9</b>
<b>M.Conn</b>	3					<b>2,0 - 2,1</b>
<b>Phäochromozyt.</b>	3 - 5	2,5 - 8	4 - 8	2,5 - 9,5	3 - 4	<b>2,7 - 7,8</b>
<b>NN-Karzinom</b>		5,5 - 17	3,7 - 25	2 - 25	> 6	
<b>NN-Metastase/ Lymphom</b>		5,5		4,7 - 12	> 6	<b>2,3 - 2,5</b>
<b>Sonstiges malign</b>					> 6	

Nur ein Autor berichtet von einem 2 cm großen NNR-Karzinom (5). Copeland (14) konstatierte, dass die Inzidenz für endokrin stumme NNR-Karzinome 1/1,8 Millionen ist und die Wahrscheinlichkeit für NNR-Karzinome < 6 cm außerordentlich gering. Ross and Aron (76) kalkulieren, dass weniger als 1 von 10 000 NN-Läsionen < 6 cm ein NNR-Karzinom repräsentiert. In der eigenen Studie fand sich kein NNR-Karzinom unter den Inzidentalomen, kleinere Inzidentalome können deshalb zum größten Teil erstmal beobachtet werden. Phäochromozytome dagegen finden sich etwas öfter unter Inzidentalomen in bis zu 6 %, so auch in der eigenen Studie. Sie sind sehr selten kleiner als 2 cm, Schwerk et al. (84) hatte in seiner Studie nur 1 Phäochromozytom von 19 welches < 2 cm war (1,4 cm). Miyajima et al. (61) wies außerdem nach, dass symptomlose Phäochromozytome durchschnittlich größer als sind als symptomatische (5,6 vs. 3,6 cm), so daß man eine Katecholamindiagnostik zufällig entdeckter NN-Tumore eigentlich auf Läsionen > 2 cm beschränken kann.

Reincke und Allolio (73) fanden einen Zusammenhang zwischen endokriner Aktivität und der Größe von Inzidentalomen, mit zunehmender Größe wuchs auch der Anteil endokrin aktiver NN-Läsionen. Dieser Zusammenhang konnte in der vorliegenden Studie so nicht nachgewiesen werden, es fand sich aber eine Häufung endokrin aktiver Läsionen in der Größenklasse 4 - 5,9 cm (Abb. 3.30). In der eigenen Studie wurden allerdings alle

NN-Läsionen in diese Berechnung einbezogen nicht nur die Inzidentalome, die ja im Durchschnitt kleiner waren als die Gesamtzahl der NN-Läsionen. Ob bei reiner Untersuchung nur der Inzidentalome ein ähnliches Ergebnis zu stande gekommen wäre wie bei Reincke und Allolio (73), ist nicht zu sagen, da für diese Berechnung die Anzahl zu klein war.

Unter Beachtung aller 326 NN-Läsionen wurde in der eigenen Studie an Hand einer logistischen Regressionsanalyse nachgewiesen, dass die Größe der NN-Läsionen im Prinzip das wichtigste aller Kriterien ist, welches man aus der konventionellen sonographischen Untersuchung gewinnen kann. Ab einer Größe von 3,5 cm war die Wahrscheinlichkeit  $> 50 \%$ , dass es sich um eine maligne Läsion handelt (Tab. 3.1). Dabei ist zu beachten, dass die malignen NN-Läsionen der eigenen Studie in der Hauptsache durch NN-Metastasen/Lymphome repräsentiert wurden.

#### **4.4 Sonographisches Bild der NN-Läsionen in Bezug zu Dignität, Diagnose und endokriner Aktivität**

Von den 326 NN-Läsionen der vorliegenden Studie waren 39 % maligne (120 Metastasen, 4 Lymphome, 2 primäre NNR-Karzinome) und 43 % benigne (109 inaktive Adenome/Hyperplasien, 15 aktive Adenome/Hyperplasien, 9 Phäochromozytome, 2 Myelolipome, 2 Zysten, 1 Neurofibrom, 1 M.Addison), (Abb. 7.1+2). Bei 19 % der NN-Tumore konnte die Entität nicht gesichert werden. Die Diagnosen der Inzidentalome verteilten sich auf 72 % benigne, 2,5 % maligne und 25,5 % unklare Läsionen. Ähnliche Ergebnisse finden sich in der Literatur, den größten Anteil unter Inzidentalomen bilden gutartige Tumore und im speziellen inaktive Adenome/Hyperplasien (14, 27). In älteren Studien wurde teilweise ein relativ hoher Anteil von NNR-Karzinomen unter den Inzidentalomen beschrieben (Seddon et al. (85) 1985 - 38 %, Belldegrün et al. (7) 1986 - 39 %). Es besteht aber der Verdacht, dass der Begriff Inzidentalom dort nicht immer richtig angewandt wurde. Teilweise werden typische Malignomsymptome (Nachtschweiß, Gewichtsverlust) als Indikation zur Untersuchung angegeben bzw. gehen Patienten mit einem bekannten Primärkarzinom mit in die Studie ein. Durch die damalige ältere, ungenauere Untersuchungstechnik ist anzunehmen, dass kleinere benigne NN-Läsionen übersehen bzw. nicht diagnostiziert wurden und bei den geringen Patientenzahlen steigt dann der Prozentsatz maligner Läsionen erheblich (Belldegrün et al. (7) n=28, Seddon et al. (85) n=8, Abecassis et al. (1) n=19). Angeli et al. (5) beschreibt in

seiner Inzidentalom-Studie 12 % NN-Karzinome, dies ist aber nur der Anteil der operierten Inzidentalome (n=316), rechnet man die nicht operierten dazu vermindert sich der Anteil auf 4 % (Tab.4.3).

**Tab. 4.3:** Diagnoseverteilung von Inzidentalomen, Literatur und eigene Daten

<b>Inzidentalom-diagnosen</b>	Hensen et al., 1990 n=50	Herrera et al., 1991 n=342	Jockenhövel et al., 1992, n=50	Terzolo et al., 1997 n=210	Angeli et al., 1997 n=887	Bastounis et al., 1997 n=86	<b>Eigene Daten '03 n=79</b>
<b>Adenom/Hyperplasie allgemein</b>				48 % <sup>2</sup>	19 % <sup>3</sup>		
<b>NN-Läsion inaktiv, benign</b>		96 % <sup>1</sup>			(+64%) <sub>3</sub>		
<b>Adenom/Hyperplasie inaktiv</b>	70 %		54 %			79 %	<b>58 %</b>
<b>M.Cushing</b>	2 %	0,6 %	2 %			3 %	
<b>Prä-Cushing</b>	6 %		4 %				<b>1 %</b>
<b>M.Conn</b>	2 %						<b>2,5 %</b>
<b>Phäochromozyt.</b>	6 %	1,5 %		5 %	4 %	2 %	<b>6 %</b>
<b>NNR-Karzinom</b>		1,2 %		7 %	4 %	1 %	
<b>NN-Metastase/Lymphom</b>	2 %	0,3 %	2 %	0,5 %	1 %	1 %	<b>2,5 %</b>
<b>Sonstiges benign</b>	6 %	0,6 %	10 %	14 %	6 %	6 %	<b>4 %</b>
<b>Sonstiges malign</b>	2 %					1 %	
<b>Unklar</b>	4 %		28 %	26 %	2 % <sup>3</sup>	8 %	<b>25 %</b>

<sup>1</sup> 84 % durchliefen follow-up-kontrollen, 12 % wurden operiert

<sup>2</sup> es wurde allgemein Adenom/Hyperplasie angegeben, unklar ist wie hoher der Anteil aktiver Adenome/Hyperplasien ist

<sup>3</sup> 316 (36 %) der 887 Patienten wurden operiert, bei den übrigen 64 % muss angenommen werden, dass sie gutartig und inaktiv waren, bei den 19 % Adenom/Hyperplasie allgemein ist unklar wie hoch der Anteil aktiver Läsionen war

Der Anteil sekundärer NN-Malignome unter den Inzidentalomen fällt auch in anderen Studien gering aus (1, 70), (Tab. 4.3), bei Vorliegen von NN-Metastasen ist die maligne Grunderkrankung bei den meisten Patienten schon so weit fortgeschritten, dass sie

Symptome macht.

Miyajima et al. (61) beschrieb in seiner Serie von 17 Phäochromozytomen, dass 10 davon zufällig entdeckt wurden, in der eigenen Studie lagen ähnliche Zahlen, von 5 von 9 Phäochromozytomen waren Inzidentalome. Reincke und Allolio (73) fanden unter 67 Inzidentalomen 8 (12 %) Prä-Cushing-Syndrome, in der eigenen Untersuchung war der Anteil sehr gering mit 1 %. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Ergebnisse der eigenen Studie die Inzidentalome betreffend recht gut vergleichbar sind mit anderen Studien. Der Anteil von Metastasen und NNR-Karzinomen ist allgemein sehr gering unter den Inzidentalomen, warum in den italienischen Studien ein relativ hoher Prozentsatz von NNR-Karzinomen vorlag ist etwas unklar (Tab. 4.3). Da diese aber zum Teil Größen von 25 cm aufwiesen, bestand in diesen Fällen über die Weiterbehandlung bzw. Operationsindikation kein Zweifel (5). Klinisch stumme Phäochromozytome werden relativ häufig gefunden, ihr Anteil unter den Inzidentalomen ist allgemein nicht zu unterschätzen. Bei Inzidentalomen > 2 cm sollten daher regelmäßig Katecholaminbestimmungen durchgeführt werden. Auch endokrin aktive NNR-Läsionen werden nicht ganz selten unter Inzidentalomen gefunden, da vor allem Prä-Cushing-Syndrome. Es ist möglich, dass solche auf Grund zu selten durchgeführter Dexamethasontests in der eigenen Studie übersehen wurden. In der eigenen Studie wurden dagegen häufiger Conn-Adenome zufällig entdeckt, Blutdruck- und Elektrolytbestimmungen sollten als Basisdiagnostik bei allen Patienten durchgeführt werden.

Im Ultraschall erschienen die NN-Tumore allgemein überwiegend oval (64 %) oder rund (23 %), ein kleiner Teil hatte eine variable (12 %) oder polyzyklische (1 %) Form. Sie waren fast ausschließlich glatt begrenzt (93 %), nur 7 % hatten eine unregelmäßige Begrenzung oder infiltrierten das umliegende Gewebe. Der Hauptteil der Läsionen hatte homogene Echotextur (87 %). Die meisten Raumforderungen erwiesen sich als echoarm (77 %) oder isoechogen (16 %). Ein sehr geringer Teil der Läsionen wies zystische Areale oder Verkalkungen auf. Die häufigste sonographische Erscheinungsform war demzufolge die ovale oder runde, glatt begrenzte, homogen echoarme NN-Läsion. Zu diesem Ergebnis gelangten bereits frühere sonographische Untersuchungen von NN-Tumoren (34, 81, 98).

Unter den benignen NN-Läsionen bildeten die inaktiven NN-Adenome/Hyperplasien mit 78 % den größten Anteil. 94 % der Läsionen waren kleiner als 4 cm und 91 % erwiesen sich als oval oder rund, glatt begrenzt und homogen echoarm. Damit wiesen die

inaktiven Adenome/Hyperplasien ein recht einheitliches sonographisches Bild auf, auch diese Tatsache wurde bereits in anderen sonographische Untersuchungen dokumentiert (5, 34, 68, 98).

Aktive Adenome/Hyperplasien nahmen in der eigenen Studie nur einen geringen Teil (4,6 % aller NN-Läsionen) ein, so dass es schwer ist über deren Echomorphologie allgemeine Aussagen zu machen (Kap. 3.6.2).

Die 9 Phäochromozytome dieser Studie waren alle benigne und glatt begrenzt, hatten eine mittlere Größe von 4,1 cm (Spanne 2,7 - 7,8 cm). Sie wiesen die größte Variabilität in Bezug auf das sonographische Bild auf, zu 78 % waren sie inhomogen, es fanden sich echoarme, echoreiche, und Läsionen komplexer Echogenität, zu über 50 % beinhalteten sie zystische Areale. Zu ganz ähnlichen Ergebnissen kam Schwark et al. (84) in einer sonographischen Untersuchung von 19 Phäochromozytomen, mittlere Größe 4,8 cm, alle Läsionen waren glatt begrenzt, ein Großteil erwies sich als inhomogen/komplex, zystische Anteile fanden sich oft. Leider kann man Phäochromozytome deshalb trotzdem nicht ausschließlich an Hand des sonographischen Bildes diagnostizieren, aber bei inhomogen NN-Läsionen mit zystischen Anteil sollte der Verdacht auf ein Phäochromozytom geäußert werden.

Unter den malignen NN-Läsionen der eigenen Studie erwiesen sich die NN-Metastasen mit 95 % als größte Gruppe, das Bronchialkarzinom war mit 66 % der häufigste Primärtumor. Der Größendurchschnitt lag mit 4,7 cm (Spanne 1,1 - 12,6 cm) deutlich über dem der benignen NN-Läsionen von 2,7 cm, nur 26 % der NN-Metastasen war kleiner 3 cm. Auch Oliver et al. (66) wies einen signifikanten Größenunterschied zwischen NN-Metastasen 4,3 cm und Adenomen 2,4 cm nach. Mit 48 % war auch hier das vorherrschende sonographische Erscheinungsbild der glatt begrenzte, oval oder runde, homogen echoarme Tumor. Gegenüber den inaktiven NN-Adenomen/Hyperplasien mit 91 % jedoch mit deutlich geringerem Anteil. Trotz dem Nachweis gewisser statistischer Unterschiede, glichen demnach über die Hälfte der NN-Metastasen den Adenomen/Hyperplasien bezüglich ihrer Echomorphologie. Görg et al. (31) untersuchte 44 Patienten mit NN-Metastasen bei Bronchialkarzinom und konnte ebenfalls keine hilfreichen sonographischen Unterscheidungskriterien zu benignen NN-Läsionen finden.

In der vorliegenden Studie hatten 21 % der Patienten mit maligner Grunderkrankung eine benigne NN-Läsion und in der Literatur wurde die Häufigkeit benigner NN-



Läsionen bei Malignompatienten sogar mit 22 - 54 % angegeben. Ein bis zwei Drittel der NN-Metastasen kommen bilateral vor, eigene Studie 21 %, in diesen Fällen kann man recht sicher von NN-Metastasen ausgehen, bei unilateralem Auftreten ist die Differenzierung zum benignen NN-Adenom oft sehr schwierig, in diesen Fällen ist deshalb oft weiterführende Diagnostik, z. B. FNP, notwendig (9, 22, 25, 31, 46). Im Gegensatz zu NN-Metastasen konnte man für NN-Karzinome deutlichere Unterscheidungsmerkmale zu benignen NN-Tumoren feststellen. Primäre NNR-Karzinome erwiesen sich als durchschnittlich noch größer und häufiger inhomogen bzw. komplexer Echostruktur als NN-Metastasen, so dass der Unterschied zu benignen Läsionen um einiges deutlicher wurde (5, 33, 68, 98). Die beiden primären NNR-Karzinome (1 endokrin aktives, 1 inaktives) der vorliegenden Studie maßen 20 cm bzw. 7,5 cm. Beide zeigten sich formvariabel mit stark inhomogener Echotextur, die kleinere Läsion hatte eine glatte Begrenzung die größere eine unregelmäßige.

#### **4.5 Analyse der Zusammenhänge sonographischer Kriterien benigner und maligner NN-Läsionen**

Es wurden die einzelnen sonomorphologischen Kriterien (Form, Begrenzung, Homogenität, Echogenität, Binnenstruktur) in Beziehung zueinander und zur Größe der Läsionen gesetzt. Alle Merkmale (außer Binnenstruktur) waren voneinander und von der Größe der NN-Läsion bzw. umgekehrt abhängig. Je größer die Läsionen wurden, desto häufiger ließen sich Formvariabilität, unregelmäßige Begrenzung, Inhomogenität und komplexe Echostruktur nachweisen und desto geringer war der Anteil echoarmer Läsionen. Ähnliche Zusammenhänge konnten auch für die anderen echomorphologischen Merkmale untereinander festgestellt werden, die inhomogenen Läsionen waren häufiger formvariabel, unregelmäßig begrenzt und komplexer Echostruktur. Formvariabilität ging häufig mit unregelmäßiger Begrenzung und komplexer Echogenität einher, sowie scharfe Begrenzung häufiger mit homogen echoarmen Aussehen korrelierte.

Der danach mit Hilfe der logistischen Regression berechnete Gesamteinfluß der sonographischen Kriterien sowie der Größe auf die Dignität der NN-Läsionen zeigte, dass letztendlich das wichtigste Kriterium zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Läsionen die Größe ist. Die Form hatte ebenfalls einen, wenn auch geringen Einfluss. Unter Betrachtung der anfänglich in diesem Kapitel erwähnten Zusammenhänge erscheint dieses Ergebnis durchaus logisch, da mit zunehmender Größe einer Läsion,

nach oben beschriebenen Abhängigkeiten, auch der Anteil formvariabler, unregelmäßig begrenzter und inhomogener Läsionen, sowie Läsionen komplexer Echogenität zunimmt. Es ist aber keine unbekannte Feststellung, dass die Größe eine sehr wichtige Rolle bei der Klärung der Entität einer NN-Läsion spielt. Die Empfehlungen zu diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen bei Inzidentalomen basieren, abgesehen von der Klinik der Patienten, in erster Linie auf der Größe der jeweiligen Läsion, wobei man sich relativ einig darüber ist Tumore  $> 6$  cm zu operieren, da diese ein hohes Risiko für Malignität beinhalten und Tumore  $< 3$  cm zu beobachten, auf Grund der geringen Malignitätswahrscheinlichkeit und unter Beachtung des Operationsrisiko (14, 27). Angeli et al. (5) wertete seine Inzidentalomstudie ebenfalls mittels einer logistischen Regressionsanalyse aus, er kam zu dem Ergebnis, dass es möglich ist mit Hilfe der Größe der Läsion, gemessen in US oder CT, zwischen NN-Karzinomen und NN-Adenomen in gewissem Maß zu differenzieren. Seiner Ansicht nach besteht ab einer Größe von 4 cm eine Operationsindikation, in seiner Studie fanden sich mehr NN-Karzinome und weniger NN-Metastasen im Vergleich zur eigenen. Hussain et al. (40) führte bereits 1985 an Hand von 43 computertomographisch entdeckten NN-Läsionen eine logistische Regressionsanalyse durch, auch er kam zum Ergebnis, dass die Größe der NN-Läsionen der wichtigste Differenzierungsfaktor bildgebender Verfahren ist. Er sah eine Operationsindikation ab einer Größe von 6 cm.

In der eigenen Analyse lag die Wahrscheinlichkeit für Malignität über 50 % bei NN-Läsionen  $> 3,5$  cm, bei unauffälliger Form. Bei Formvariabilität der Raumforderung war die Wahrscheinlichkeit für Malignität bereits bei Läsionen  $> 2$  cm über 50 %. Dabei ist zu beachten, dass die malignen NN-Läsionen der vorliegenden Studie hauptsächlich durch Metastasen repräsentiert wurden. Mit Hilfe von Größe und Form einer NN-Läsionen kann damit ihre Dignität zu 71 % richtig vorhergesagt werden. Die Richtigkeit der Vorhersage ist bei benignen Läsionen wahrscheinlicher (79 %) als bei den etwas vielgestaltigeren malignen (63 %).

#### **4.6 Differenzierungsmöglichkeiten von Nebennierenläsionen mit Hilfe der Ultraschalldiagnostik**

Zusammenfassend muss leider resümiert werden, dass die Echomorphologie an sich in Einzelfällen Hinweise auf die Dignität einer NN-Läsion geben kann, sie sich aber keineswegs zur Differenzialdiagnostik eignet. Es wurden statistische Unterschiede

zwischen den verschiedenen NN-Entitäten nachgewiesen, die aber im Einzelfall für die Diagnosestellung kaum hilfreich sein werden. Das wichtigste Kriterium zur sonographischen Differenzierung von NN-Läsionen ist die im US gemessene maximale Größenausdehnung des Tumors, des weiteren können Form, Begrenzung, Homogenität, Echogenität und Binnenstruktur im Einzelfall von Bedeutung sein und zur Diagnosefindung beitragen. In der eigenen Studie war das Malignitätsrisiko  $> 50\%$  bei Läsionen  $> 3,5$  cm, dabei können benigne NN-Läsionen mit einer Wahrscheinlichkeit von  $79\%$  und maligne von  $63\%$  vorhergesagt werden. Hat man weitere Angaben zum Patienten z. B. Anamnese, Klinik/Symptomatik, basale oder sogar endokrinologische Labor Diagnostik kann Dignität bzw. Diagnose der NN-Läsion weiter eingegrenzt werden und es wird nicht in jedem Fall eine komplettierende Diagnostik (EUS, CT, MRT) notwendig werden. Schwierigkeiten ergeben sich vor allem bei der Diagnostik von unilateralen NN-Läsionen bei Patienten mit bekanntem Primärkarzinom. Ist die Therapie nicht von der Diagnose der NN-Läsion abhängig kann diese beobachtet werden und die Diagnose über den zeitlichen sonographischen Verlauf gestellt werden. Hat die Diagnose der NN-Läsion therapeutische Konsequenzen so ist die FNB wohl die effektivste Methode zur Exploration (30). NN-Läsion  $< 3,5$  cm sind mit  $79\%$  Wahrscheinlichkeit benigne.

Weiterhin ist an die Schwäche der konventionellen Sonographie bei der Entdeckung linksseitiger NN-Läsionen zu denken, bei symptomatischen Patienten ohne eindeutigen NN-Befund ist dann am ehesten eine endosonographische Untersuchung indiziert.

Bei der isolierten Betrachtung von Inzidentalomen ist die Diagnostik etwas schwieriger, da dies asymptomatische NN-Läsionen sind. In der Hauptsache handelt es sich hier um inaktive benigne NN-Adenome/Hyperplasien, es gilt aber die klinisch stummen Phäochromozytome, NNR-Karzinome und endokrin aktiven Läsionen darunter zu identifizieren. NNR-Karzinome sind außerordentlich selten kleiner  $6$  cm (14, 76), in der eigenen Studie fanden sich nur 2 NNR-Karzinome,  $7,6$  und  $20$  cm groß, diese waren aber keine Inzidentalome. In bis zu  $6\%$  sind Inzidentalome Phäochromozytome, diese sind aber sehr selten kleiner  $2$  cm (Tab. 4.2), in der eigenen Studie war das kleinste  $2,6$  cm. Außerdem wies Miyajima et al. (61) nach, dass symptomarme Phäochromozytome durchschnittlich größer als symptomatische sind. Auch Cushing- und vor allem Prä-Cushing-Adenome werden öfters zufällig entdeckt, auch sie sind selten kleiner  $2$  cm (Tab. 4.2), das zufällig entdeckte Prä-Cushing Syndrom der eigenen Studie war allerdings nur  $1,9$  cm groß. Als besonders klein, meist  $< 2$  cm, stellen sich immer wieder

Aldosteronome heraus (28).

An Hand der eignen Daten und der Angaben aus der Literatur ist das Flußdiagramm zur Abklärung von NN-Inzidentalomen von Reincke und Allolio (73) am geeignetsten (Abb. 4.1). Da es sich bei Inzidentalomen hauptsächlich um inaktive Adenome/Hyperplasien handelt sollte sich die Diagnostik auf basale Untersuchungen beschränken (76). Blutdruck- und Elektrolytbestimmungen sollten regelmäßig durchgeführt werden. Katecholaminbestimmung und Dexamethasontest kann sich auf Inzidentalome  $> 2$  bzw.  $> 1,5$  cm beschränken. Bei inaktiven Tumoren ist dann die Größe entscheidend für das weitere Vorgehen, Reincke und Allolio (73) sehen eine Operationsindikation ab einer Größe von 5 cm. Bei kleineren NN-Läsionen ist eine sonographische Verlaufkontrolle sinnvoll, wobei bei Tumoren  $< 3$  cm eine Kontrolle nach 6 Monaten und bei Tumoren von 3 - 5 cm bereits nach 2 - 3 Monaten zu empfehlen ist. Sie sehen dagegen keine Indikation für sonographische Verlaufskontrollen, die über 1 Jahr hinausgehen. Auch Glazer et al. (27) sieht die Größenverlaufskontrolle einer NN-Läsion als wichtiges diagnostisches Hilfsmittel, der Nachweis von Größenkonstanz innerhalb eines 2 - 3 monatigen Intervalls schließt schnelles Wachstum als Zeichen von Malignität in der Regel aus.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden die diagnostischen Möglichkeiten der abdominalen Sonographie bei der Entdeckung von Nebennierenläsionen untersucht. Es wurden die Ultraschallbilder und -befunde von 293 Patienten mit insgesamt 326 NN-Läsionen aus den Jahren 1988 - 99 in Zusammenschau mit den Krankenakten retrospektiv ausgewertet. Die abdominale Sonographie ist ein relativ einfaches, kostengünstiges, gut zugängliches und komplikationsloses Verfahren, sie wird daher in der Regel als Screeningverfahren genutzt.

Die häufigste sonographische Erscheinungsform eines Nebennierentumors war die ovale oder runde, glatt begrenzte, homogen echoarme Raumforderung. Inaktive NN-Adenome/Hyperplasien (n=109) stellten sich zu 91 % auf diese Weise dar, NN-Metastasen/Lymphome (n=124) zu 48 %. Damit glichen über 50 % der NN-Metastasen den Adenomen, die Echomorphologie an sich ist also keineswegs zur Differenzialdiagnostik von NN-Läsionen geeignet. Phäochromozytome (n=9) wiesen oft ein etwas typischeres Bild auf, mit komplexer Echostruktur und zystischen Arealen, diese Kriterien waren aber nicht konstant und traten teilweise auch bei anderen NN-Läsionen auf, deshalb kann die Sonographie nur die Diagnose stützen.

Die in dieser Studie durchgeführte logistische Regressionsanalyse, unter Einschluss aller verfügbaren Informationen der abdominalen Sonographie, zeigte, dass letztendlich die Größe der NN-Läsionen das wichtigste Differenzierungsmerkmal zwischen malignen und benignen Läsionen war. Benigne NN-Läsionen waren signifikant kleiner als maligne (2,7 vs. 4,8 cm;  $p<0,001$ ). Die Größe repräsentierte bereits die anderen für Malignität sprechenden echomorphologischen Kriterien: je größer eine NN-Läsion war, um so häufiger war sie auch formvariabel, unregelmäßig begrenzt, inhomogen und komplexer Echogenität ( $p<0,001$ ). Einen kleineren aber signifikanten Einfluß hatte auch die Form der NN-Läsionen, Formvariabilität sprach dabei eher für maligne Läsionen. Das Malignitätsrisiko lag über 50 % bei NN-Läsionen  $> 3,5$  cm, bei formvariablen NN-Läsionen schon bei  $> 2$  cm. Zu beachten ist, dass maligne NN-Läsionen in der vorliegenden Studie hauptsächlich durch NN-Metastasen/Lymphome repräsentiert wurden (124/126). Benigne NN-Läsionen konnten mit 79 % etwas wahrscheinlicher vorhergesagt werden als maligne mit 63 %.

Es wurden insgesamt wesentlich seltener linksseitige NN-Läsionen (n=84) gefunden als

rechtsseitige (n=242), außerdem waren die linksseitigen Läsionen durchschnittlich etwas größer als die rechtsseitigen (4,0 vs. 3,5 cm). Dieses Ergebnis stützt die bereits bekannte Erfahrung, dass die konventionelle Sonographie ihre Schwächen in der Entdeckung linksseitiger NN-Läsionen hat. Bei Verdacht auf linksseitige NN-Läsionen bzw. symptomatischen Patienten ohne NN-Befund sollte deshalb eine endosonographische Untersuchung erwogen werden.

Schwierigkeiten bereitet in der Regel die Diagnostik unilateraler NN-Läsionen bei Patienten mit bekanntem Primärkarzinom, diese sind nicht selten benigne, bilaterale NN-Läsionen dagegen sind mit relativ hoher Wahrscheinlichkeit Metastasen. Die Diagnose kann einerseits durch sonographische Verlaufskontrollen gestellt werden, Größenzunahme in kurzem zeitlichen Intervall spricht dann für Malignität. Hat die Dignität der NN-Läsion therapeutische Konsequenzen, ist weiterführende Diagnostik indiziert, hier eignet sich am ehesten eine Feinnadelbiopsie.

25 % der NN-Läsionen wurden zufällig entdeckt, sogenannte Inzidentalome, hier stellt sich oft die Frage nach den diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen. Meist handelt es sich um inaktive Adenome/Hyperplasien, welche keiner weiteren Therapie bedürfen, es gilt aber die asymptomatischen Phäochromozytome und aktiven NNR-Adenome bzw. die NNR-Karzinome darunter zu diagnostizieren. An Hand der eigenen Ergebnisse und in Kenntnis der dazu vorliegenden Literatur, sollte in Anlehnung an das Flußdiagramm von Reincke und Allolio (73) zur Abklärung und Therapie von Inzidentalomen bei diesen Patienten generell eine Blutdruck- und Elektrolytkontrolle erfolgen. Eine endokrinologische Basisdiagnostik in Form von Urin- bzw. Plasmakatecholaminen und Dexametason-test sollte zumindest bei Inzidentalomen > 2 cm durchgeführt werden (Reincke und Allolio > 1 cm). Da NNR-Karzinome < 6 cm außerordentlich selten sind, ist eine Operationsindikation auf Grund der Größe einer inaktiven NN-Läsion erst ab 5 cm sinnvoll. Kleinere Läsionen sollten kontrolliert werden, die transabdominelle Sonographie eignet sich dabei insbesondere zur Größenkontrolle von NN-Läsionen, ihre relativ einfache unkomplizierte Handhabung und die fehlende Strahlenbelastung prädestiniert sie dafür. Weitere bildgebende Diagnostik, vorallem die CT, ist indiziert bei unsicherem sonographischen Befund bzw. zur Bestimmung der Operationsindikation. Eine MRT ist relativ selten indiziert. Die MIBG-Szintigraphie sollte bei der Suche nach extraadrenalen Phäochromozytomen bzw. Phäochromozytommetastasen zum Einsatz kommen.

## 6. Literatur

1. Abecassis, M., McLoughlin, M., Langer, B., Kudlow, J.: Serendipitous adrenal masses: Prevalence, significance and management. *Amer.J.Surg.* 149 (1985) 783
2. Abrams, H.L., Spiro, R., Goldstein, N.: Metastases in carcinoma: analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 3 (1950) 74
3. Abrams, H. L., Siegelman, S. S., Adams, D. F., Sanders, R., Finberg, H. J., Hessel, S. J., McNeil, B. J: CT versus US of the adrenal gland: a prospective study. *Radiology* 143: 121-28, 1982
4. Ambrosi, B., Passini, E., Re, T., Barbetta, L.: The clinical evaluation of silent adrenal masses. *J.Endocrinol.Invest.* 20 (1997) 90-107
5. Angeli, A., Osella, G., Ali, A., Terzolo, M.: Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm.Res.* 47 (1997) 279-83
6. Bastounis, E. A., Karayiannakis, A. J., Anapliotou, M. L. G., Nakopoulou, L., Makri, G. G., Papalambros, E. L.: Incidentalomas of the adrenal gland: diagnostic and therapeutic implications. *Amer.Surg.* 63:356-60 (1997)
7. Belldegrun, A., Hussain, S., Seltzer, S. E., Loughlin, K. R., Gittes, R. F., Richie, J. P.: Incidentally discovered mass of the adrenal gland. *Surg.Gynecol.Obstet.* 163 (1986), 203
8. Berland, L. L., Koslin, D. B., Kenney, P. J., Stanley, R. J., Lee, J. Y.: Differentiation between small benign and malignant adrenal masses with dynamic incremented CT. *AJR* 151:95-101 (1988)

9. Bernardino, M. E., Walther, M., M., Philips, V. M., Graham, S. D., Sewell, C. W., Gedgaudas-McClees, K., Baumgartner, B. R., Torres, W. E., Erwin, B. C.: CT-guided adrenal biopsy: accuracy, safety and indications. *ARJ* 144:67-69 , 1985
  
10. Chang, K. J., Erickson, R. A., Nguyen, P.: Endosonographic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration of the left adrenal gland. *Gastrointest.Endosc.* 44 (1996) 568-72
  
11. Charbonnel, B., Chatal, J. F., Ozanne, P.: Does the corticoadrenal adenoma with „pre Cushing´s syndrom“ exist? *J.Nicl.Med.* 22:1059-61 (1981)
  
12. Commons, R. R., Callway, C. P.: Adenomas of the adrenal cortex. *Arch.Int.Med.* 81 (1948) 37-41
  
13. Conn, J. W.: Primary aldosteronism: A new clinical syndrome. *J.Lab.Clin.Med.* 45: 6-17, 1955
  
14. Copeland, P. M.: The incidentally discovered adrenal mass. *Annals of Internal Medicine.* 1993; 98:940-945
  
15. Del Gaudio, A., G. Solidoro: Myelolipoma of the adrenal gland: report of literature. *Surgery* 99 (1986)293-301
  
16. Dhom, G.: Anatomie und Pathologie der Nebennieren, In: Kümmerle F., Lenner, V. (Hrsg) *Erkrankungen der Nebenniere.* Thieme, Stuttgart New York 1985
  
17. Dietrich, C. F., Wehrmann, T., Hoffmann, C., Herrmann, G., Caspary, W. F., Seifert, H.: Detection of the Adrenal Glands by Endoscopic or Transabdominal Ultrasound. *Endoscopy* 1997; 29: 859-864



18. Dobbie, J. W.: Adrenocortical nodular hyperplasia: the ageing adrenal. J.Pathol. 99 (1969) 1-18
  
19. von Dock, W., Grabenwoeger, F., Schurawitzki, H., Wittich, G. R., Mostbeck, G., Karnel, F., Gritzmann, N.: Technik der Nebennierenbiopsie. Ultraschall vs. CT als Zielmethode. Fortschr.Röntgenstr. 157,4 (1992) 344-348
  
20. Doppman, J. L., Miller, D. L., Dwyer, A. J., Loughlin, T., Nieman, L., Cutler, G. B., Chrousos, G. P. And Loriaux, D. L., Macronodular adrenal hyperplasia in Cushing disease, Radiology, 166, 347, (1988)
  
21. Dunnick, N. R.: CT and MRJ of adrenal lesions. Urol.Radiol. 10 (1988), 12-16
  
22. Ettinghausen, S. E., Burt, M. E.: Prospective evaluation of unilateral adrenal masses in patients with operable non-small-cell lung cancer. J.Clin.Oncol. 9:1462; (1991)
  
23. Fischer, M., Löhmer, H.: Nuklearmedizinische Diagnostik von Nebennierenerkrankungen. Urologe (1993) 32: 128-132
  
24. Fontana, D., Porpiglia, F., Destefanis, P., Fiori, C., Ali, A., Terzolo, M., Osella, G., Angeli, A., for the Gruppo Piemontese Incidentalomi Surrenalic: What is the role of ultrasonography in the follow-up of adrenal incidentalomas? Urology 54:612-616 (1999)
  
25. Fröhlich, E., Rufle, W., Strunk, H., Stuckmann, G., Seeliger, H.: Stellenwert der Feinnadelpunktion bei Nebennierentumoren. Ultraschall in Med. 16 (1995) 90-93
  
26. von Gierke, E.: Über Knochenmarksgewebe in der Nebenniere. Beitr.path.Anat., Suppl. 7(1905) 311-318

27. Glazer, H. S., Weyman, P. J., Sagel, S. S., Levitt, R. G., McClennan, B. L.: Nonfunctioning adrenal masses: incidental discovery on CT. *AJR* 1982, 139:81-85
  
28. Glodny, B., Kühle, C., Cromme, S., Brockmann, J., Winde, G.: An Assessment of Diagnostic Procedures Preparatory to Retroperitoneoscopic Removal of Adenoma in Cases of Primary Hyperaldosteronism. *Endocrine Journal* (2000), 47: 657-65
  
29. Glomset, D. A.: The incidence of metastasis of malignant tumors to the adrenals. *Am.J.Cancer* 32 (1938) 57-63
  
30. Görg, C., Schwerk, W. B., Bittinger, A., Euer, B., Görg, K.: Sonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion von Nebennierentumoren. *Dtsch.med.Wschr.* 117 (1992), 448-54
  
31. Görg, C., Schwerk, W. B., Wolf, M., Havemann, K.: Adrenal masses in lung cancer: sonographic diagnosis and follow-up. *Eur.J.Cancer*, 28A: 1400-03, 1992
  
32. Günther, R., Kelbel, C., Lenner, V.; Beyer, J.: Technik der Real-time Ultraschall-untersuchung von Nebenniere und Nebennierentumoren. *RÖFO* 141 (1984) 292-296
  
33. Günther, R.: Nebennierendiagnostik mit bildgebenden Verfahren. In: Kümmerle F., Lenner, V. (Hrsg) *Erkrankungen der Nebenniere*. Thieme, Stuttgart New York 1985
  
34. Günther, R.: Sonographie bei Nebennierenerkrankungen. *Radiologe* (1986) 26: 174-180

35. Hamper, U. M., Fishman, E. K., Hartman, D. S.: Primary adrenocortical carcinoma: sonographic evaluation with clinical and pathological correlation in 26 patients. *AJR*. 148 (1987) 915
36. Hedeland, H., Östberg, G., Hökfelt, B.: On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy material in relation to hypertension and diabetes. *Acta med.scand.* 184 (1968), 211
37. Hensen, J., Buhl, M., Oelkers, W.: Endokrinologische Diagnostik und Operationsindikation beim zufällig entdeckten Nebennierentumor. Chirurgisch-Endokrinologisches Symposium, Februar 1990, Mainz
38. Herrera, M. F., Grant, C. S., van Heerden, J. A., Sheedy II, P. F., Ilstrup, D. M.: Incidentally discovered adrenal tumors: An institutional perspective. *Surgery* 1991;110:1014-21
39. Hirning, T., Kaick, G.van, Gamroth, A., Gambihler, R.: Ultraschalldiagnostik raumfordernder Prozesse der Nebennieren mit Sektorscan-Technik. *Ultraschall Klin.Prax.* 1 (1987) 83
40. Hussain, S., Belldgrun, A., Seltzer, S. E., Richie, J. P., Gittes, R. F., Abrams, H. L.: Differentiation of malignant from benign adrenal masses: Predictive Indices on Computed Tomography. *Amer.J.Roentgenol.* 144 (1985) 61
41. Jockenhövel, F., Kuck, W., Hauffa, B., et al.: Conservative and surgical management of incidentally discovered adrenal tumours (incidentalomas). *Endocrinol.Invest.* 15:345-51, 1992
42. Kangarloo, H., Diamant, M. J., Gold, R. H., Barrett, C., Lippe, B., Geffner, M., Boechat, M. I., Dietrich, R. B., Amundson, G. M.: Sonography of adrenal glands in neonates and children: changes in appearance with Age. *J.Clin.Ultrasound* 14:43-47 (1986)

43. Kann, P., Bittinger, F., Hengstermann, C., Engelbach, M., Beyer, J.: Endosonographische Darstellung der Nebennieren: Eine neue Methode. *Ultraschall in Med.* 19 (1998) 4-9
44. Kann, P., Hengstermann, C., Heussel, C. P., Bittinger, F., Engelbach, M., Beyer, J.: Endosonography of the adrenal glands: normal size – pathological findings. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106 (1998) 123-129
45. Katz, R. L., Patel, S., Mackay, B., Zornoza, J.: Fine needle aspiration cytology of the adrenal gland. *Acta Cytologica* 28/3 (1984) 269-82
46. Katz, R. L., Shirkhoda, A.: Diagnostic approach to incidental adrenal nodules in the cancer patient. *Cancer* 55 (1985), 1995
47. Kern, W., Fehm, H. L.: Das Nebennierenrindenkarzinom. In: Allolio, B., Schulte, H.M. (eds): *Moderne Diagnostik u. therapeutische Strategien bei Nebennierenerkrankungen*. Stuttgart: Schattauer, 1990; 198-206
48. Kley, H. K., Wagner, H., Jaresch, S., Jungblut, R., Schlaghecke, R.: Endokrin inaktive Nebennierentumoren. In: Allolio, B., Schulte, H. M. (eds): *Moderne Diagnostik und therapeutische Strategien bei NN-Erkrankungen*. Stuttgart: Schattauer, 1990; 189-97
49. Klose, K. J., Günther, R. W.: Bildgebende Diagnostik von Nebennierenerkrankungen. In: *Diagnostische und operative Strategien bei endokrinen Erkrankungen*. Chirurgisch-Endokrinologisches Symposium, Februar 1990, Mainz
50. Koischwitz, D.: Ultraschalldiagnostik bei Nebennieren-Erkrankungen. *Ultraschall Klin.Prax.* (1989) 4:51-59

51. Kokko, J. P., Brown, T. C., Bergman, M. M.: Adrenal adenoma and hypertension. *Lancet* 1 (1967) 468-470
  
52. Korobkin, M., Brodeur, F. J., Yutzy, G. G., Francis, I. R., Quint, L. E., Dunnick, N. R., Kazerooni, E. A.: Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values. *AJR* 1996; 166:531-536
  
53. Korobkin, M., Giordano, T. J., Brodeur, F. J., Francis, I. R., Siegelman, E. S., Quint, L. E., Dunnick, N. R., Heiken, J. P., Wang, H. H.: Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid and CT and MR findings. *Radiology* 1996; 200:743-747
  
54. Krestin, G. P.: Kernspintomographie der Nebennieren. In: Allolio, B., Schulte, H. M. (eds): *Moderne Diagnostik u. therapeutische Strategien bei Nebennierenerkrankungen*. Stuttgart: Schattauer, 1990; 210-215
  
55. Loh, K. C., Shlossberg A. H., Abbott E. C., Salisbury, S. R., Tan, M. H.: Pheochromocytoma: a ten-year survey. *Q. J. Med* .1997; 90:50-60
  
56. Lucon, A. M., Pereira, M. A. A., Mendonca, B. B., Halpern, A., Wajchenberg, B. L., Arap, S.: Pheochromocytoma: study of 50 cases. *J. Urol.* 157 (1997) 1208-12
  
57. McNicholas, M. M. J., Lee, M. J., Mayo-Smith, W. W., Hahn, P. F., Boland, G. W., Mueller, P. R.: An imaging algorithm for the differential diagnosis of adrenal adenomas and metastases. *AJR*, 165, 1453-59 (1995)
  
58. Marchal, G., Glin, J., Verbeken, E.: High resolution real-time sonography of adrenal gland. *J. Ultrasound Med.* 5 (1986) 65
  
59. Mindel, S.: The full potential of ultrasound. *Lancet* 30, 1988; i: 244

60. Mitchell, D. G., Crovello, M., Matteucci, T., Petersen, R. O., Miettinen, M. M.: Benign adrenocortical masses: diagnosis with Chemical Shift MR-Imaging. *Radiology* 1992; 185:345-351
61. Miyajima, A., Nakashima, J., Baba, S., Tachibana, M., Nakamura, K., Murai, M.: Clinical experience with incidentally discovered pheochromocytoma. *J.Urol.* 157 (1997) 1566-8
62. Murphy, B. J., Casillas, J., Yrizarry, J. M.: Traumatic adrenal hemorrhage: Radiologic findings. *Radiology* 1988; 169:701-703
63. Nader, S., Hickey, R. C., Sellin, R. V., Samann, N. A.: Adrenocortical carcinoma. A study of 77 cases. *Cancer* 52 (1983) 707-713
64. National Cancer Institute. Monograph 41. Third national cancer survey: Incidence data 1975. DHEW Publication No. (NIH) 75-787. Washington, DC: US Government Printing Office, 1975
65. Neumann, K., Langer, R.: Bildgebende Verfahren zur Diagnostik des Phäochromozytoms. *Zentralbl.Chir.* 122 (1997) 438-442
66. Oliver, T. W., Bernardino, M. E., Miller, J. I., Mansour, K., Greene, D., Davis, W. A.: Isolated adrenal mass. *Radiology* 1984, 153: 217-18
67. Oppenheimer, D. A., Carroll, B. A., Yousem, S.: Sonography of the normal neonatal adrenal gland. *Radiology* 146:157-160 (1983)
68. Päivänsalo, M., Merikanto, J., Kallioinen, M., Mc Ansh, G.: Ultrasound in the detection of adrenal tumors. *Eur.J.Radiol.* 8 (1988) 183
69. Paling, M. R., Williamson, B. R. J.: Adrenal involvement in Non-Hodgkin Lymphoma. *AJR* 141:303-305 (1983)

70. Prinz, R. A., Brooks, M. H., Churchill, R., Graner, J. L., Lawrence, A. M., Paloyan, M. H., Sparagana, M.: Incidental asymptomatic adrenal masses detected by CT. J.Amer. Med. Ass. 248 (1982), 701
71. Quint, L. E., Glazer, G. M., Francis, I. R., Shapiro, B., Chenevert, T. L.: Pheochromocytoma and paraganglioma: comparison of MR imaging with CT and I-131 MIBG Scintigraphy. Radiology 1987; 165:89-93
72. Reincke, M.: Subclinical Cushing's syndrome. Endocrinol.Metab.Clin.North Am. 2000 Mar; 29 (1) : 43-56
73. Reincke, M., Allolio, B.: Das Nebenniereninzidentalom. Dt.Ärztebl. 1995;92: A-764-770 (Heft 11)
74. Reinig, J. W., Doppman, J. L., Dwyer, A. J., Johnson, A. R., Knop, R. H.: Adrenal masses differentiated by MR. Radiol. 158 (1986) 81
75. Richie, J. P., Gittes, R.F. Carcinoma of the adrenal cortex. Cancer, 45, 1957 (1980)
76. Ross, N.S., Aron, D.C.: Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. N.Engl. J. Med. 323 (1990) 1401-1405
77. Russi, S., Blumenthal, H.T., Gray, S.H.: Small adenomas of the adrenal cortex in hypertension and diabetes. Arch.Intern.Med. 76 (1945) 284-91
78. Saboorian, M. H., Katz, R. L., Charnsangavej, C.: Fine needle aspiration cytology of primary and metastatic lesions of the adrenal gland. Acta Cytologica 39(1995);843-51

79. Saeger, W.: Morphologie der endokrinen Tumoren der Nebenniere. In: Diagnostische und operative Strategien bei endokrinen Erkrankungen. Chirurgisch-Endokrinologisches Symposium, Februar 1990, Mainz
80. Sample, W. F., Sarti, D. A.: Computed tomography and gray scale ultrasonography of the adrenal gland: A comparative study. *Radiology* 128: 377-383 (1978)
81. Schmidt, G.: Sonographie der Nebennieren sowie des Para- und Perirenalraumes. In: Schmidt, G.: *Ultraschall Kursbuch*. Stuttgart: Thieme Verlag 1999
82. Schultz, C. L., Haaga, J. R., Fletcher, B. D., Alfidi, R. J., Schultz, M. A.: Magnetic resonance imaging of the adrenal glands: a comparison with computed tomography. *AJR* 143: 1235-40 (1984)
83. Schwarz, R. J., Schmidt, N.: Efficient management of adrenal tumors. *Am.J.Surgery* 161:576-579 (1991)
84. Schwerk, W. B., Görg, C., Görg, K., Restrepo, I. K.: Adrenal Pheochromocytomas: a broad spectrum of sonographic presentation. *J.Ultrasound Med.* 13:517-21, 1994
85. Seddon, J.M., Baranetsky, N., Boxel, van P.J.: Adrenal "incidentalomas". *Urology* 25 (1985), 1
86. Shamma, A. H., Goddard, J. W., Sommers, S. C.: A study of the adrenal status in hypertension. *J.Chron.Dis.* 8 (1958) 587-595
87. Shapiro, B., Copp, J. E., Sisson, J. C., Eyre, P. L., Wallis, J., Beierwaltes, W. H.: Iodine-131 MIBG for the locating of suspected pheochromocytoma: Experience in 400 cases. *J.Nucl.Med.* 26:576-585 (1985)

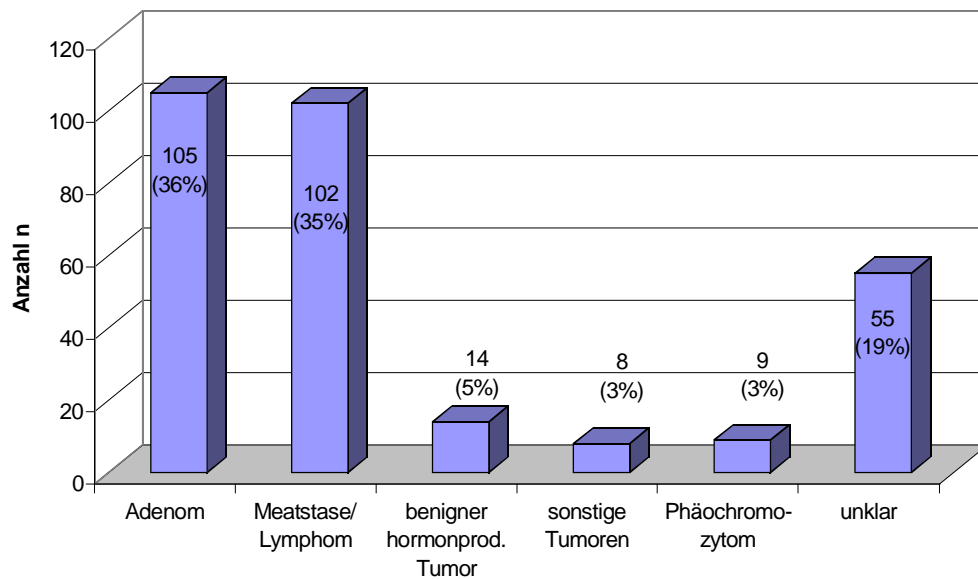


88. Stein, J., Martin, C.: Physikalisch-technische Grundlagen. In: Schmidt, G.: Ultraschall Kursbuch. Stuttgart: Thieme Verlag 1999
89. Strunk, H., Fröhlich, E., Thele, M.: Sonographisch nachgewiesener Nebennierentumor. Fortschr.Med.110.Jg.(1992) Nr.8
90. Strunk, H., Schild, H., Kaiser, P., Schunk, K.: Computertomographische Befunde hormonell inaktiver Nebennierentumore. Röntgen-Bl. 43 (1990) 305
91. Sutton, M. G., Sheps, S. G., Lie, J. T.: Prevalence of clinically unsuspected Pheochromocytoma: review of a 50-year autopsy series. Mayo Clin.Proc. 56 (1981) 354-60
92. Terzolo, M., Ali, A., Osella, G., Mazza, E., for the Gruppo Piemontese Incidentalomi Surrenalic: Prevalence of adrenal carcinoma among incidentally dicovered adrenal masses. Arch.Surg. 132: 914-19, 1997
93. Wan, Y. L., Lee, T. Y., Tsai, C. C.: Ultrasonography of adrenal lesions. J.Formosan Med.Assoc. 1991; 90:392-397
94. Wernecke, K., Galanski, M.: Perkutane Feinnadel-Biopsie der Nebennieren. Radiologe (1986) 26: 191-197
95. Wilms, G.,Baert, A., Marchal, G., Goddeeris, P.: Computed tomography of the normal adrenal glands: correlative study with autopsy specimens. J Comput Assist Tomogr 1979; 3:467-469
96. Yeh, H. C.: Sonography of the adrenal glands: normal glands and small masses. AJR 135:1167-77 (1980)
97. Yeh, H. C.: Ultrasonography of the adrenals. Semin.Roentgenol. 23 (1988) 250

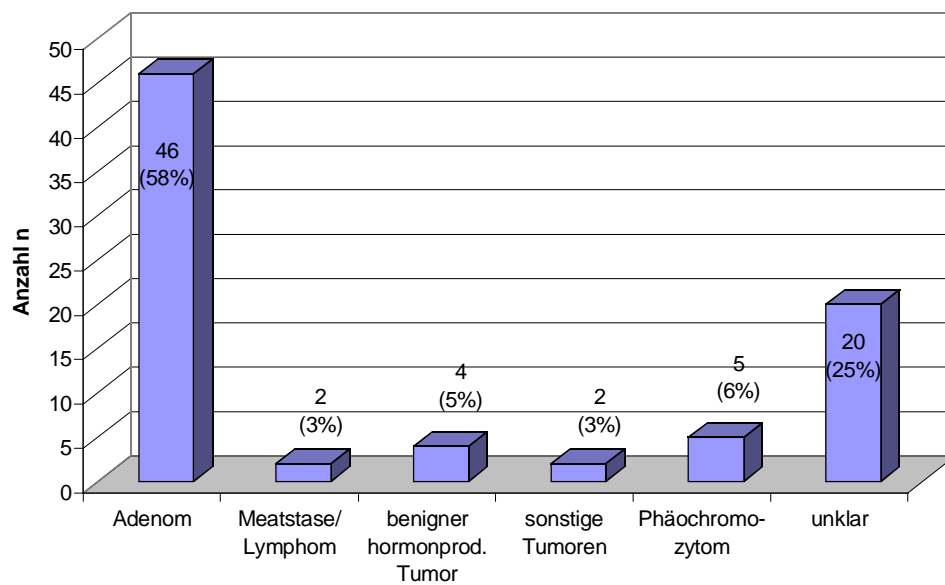
98. Yeh, H. C.: US and CT evaluation of diffusely enlarged adrenal gland. *Critical Reviews in Diagnostic Imaging*, 33(5):437-460 (1992)
99. Zanetti, R, Rosso, S, Vicari, P, et al. Piedmont cancer registry. In: Zanetti, R, Crosignani, P, eds. *Cancer in Italy: Incidence Data from Cancer Registries*. Torino, Italy: Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori, Associazione Italiana di Epidemiologia; 1992:238-251.
100. Zappasodi, F., Derchi, L. E., Rizzatto, G.: Ultrasonography of the normal adrenal glands: a study using linear-array real-time equipment. *British J. Radiology* 59:759-764 (1986)
101. Zografos, G. C., Driscoll, D. L., Karakousis, C. P., Huben, R. P.: Adrenal Adenocarcinoma: a review of 53 Cases. *J.Surg.Oncol.* 55:160-164 (1994)

## 7. ANHANG

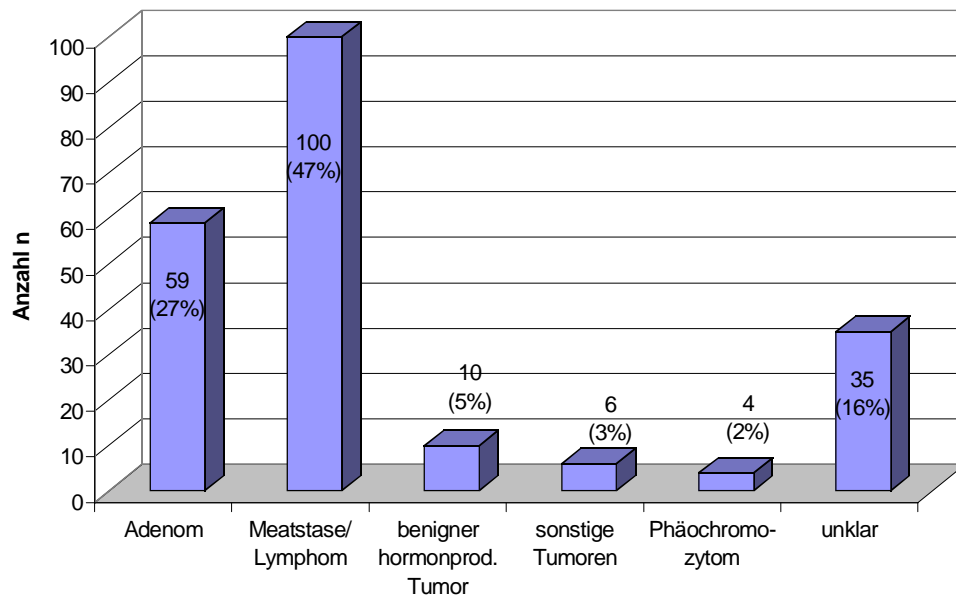
**Abb. 7.1:** Nebennieren-Enddiagnosen aller Patienten (n=293)



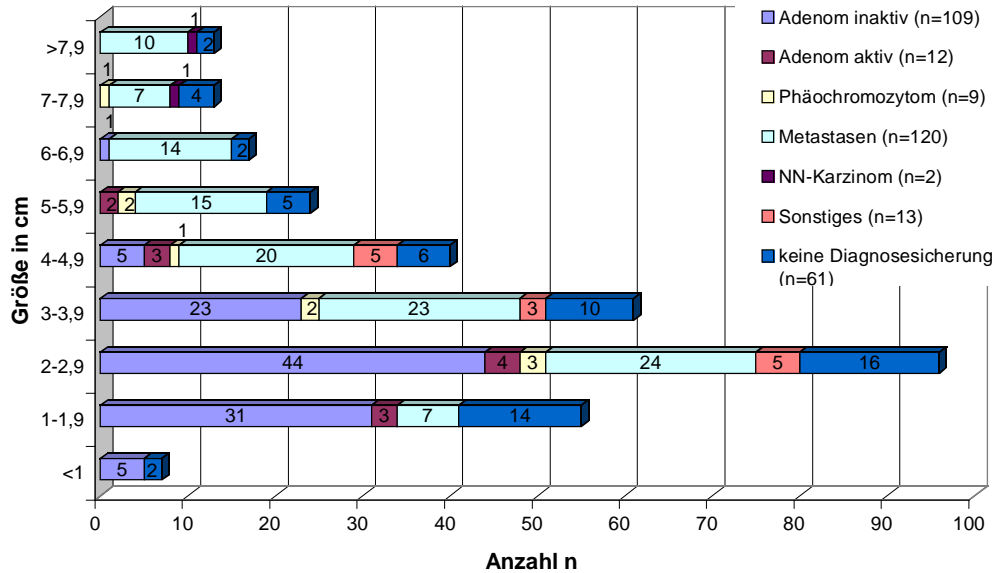
**Abb. 7.2:** Enddiagnosen der Inzidentalome (n=79)



**Abb. 7.3:** Enddiagnosen der Nicht-Inzidentalome (n=214)



**Abb. 7.4:** Graphische Darstellung Diagnose/Größe der Nebennierenläsionen (n=326)

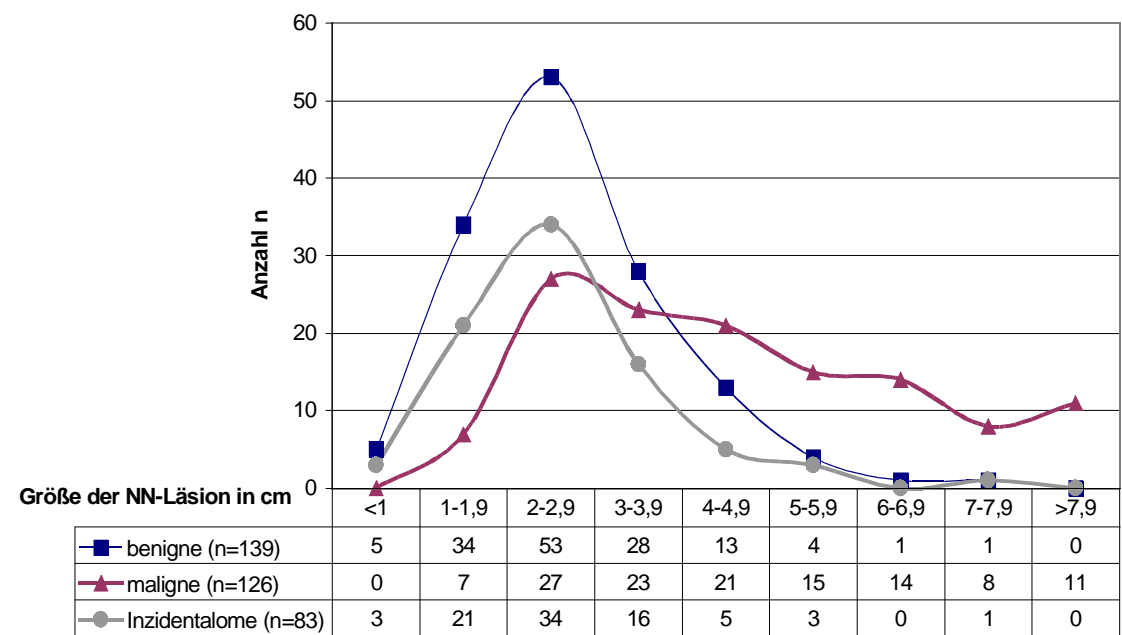


**Tab. 7.1:** Diagnose und Größe der Nebennierenläsionen (n=326)

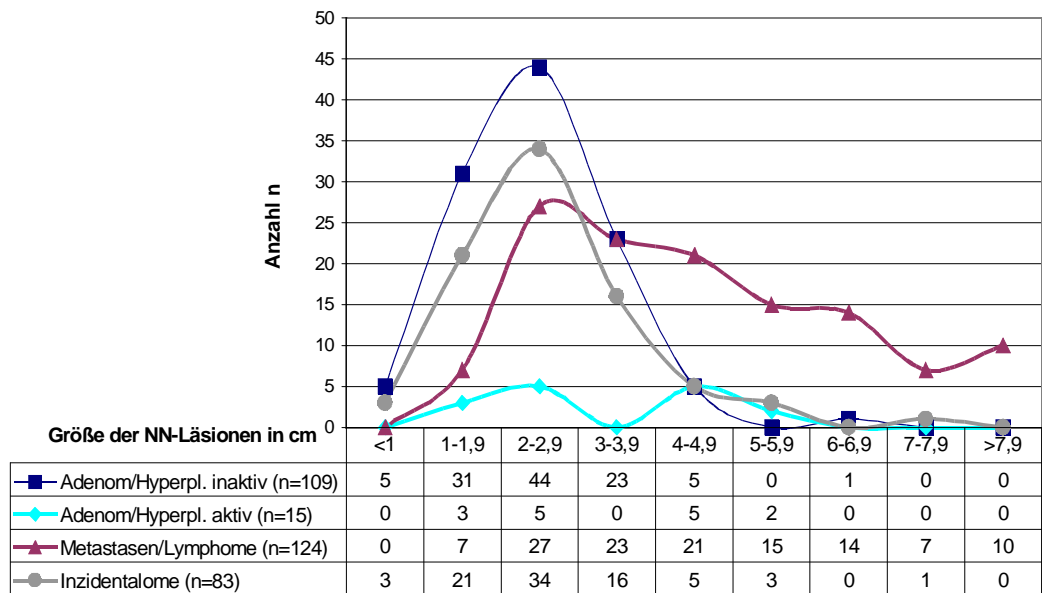
	<b>maximale Länge in cm</b>								
<b>Enddiagnosen</b>	<b>&lt;1</b>	<b>1-1,9</b>	<b>2-2,9</b>	<b>3-3,9</b>	<b>4-4,9</b>	<b>5-5,9</b>	<b>6-6,9</b>	<b>7-7,9</b>	<b>&gt;7,9</b>
<b>Adenom/Hyperpl. inaktiv</b>	5	31	44	23	5	-	1	-	-
<b>Conn-Adenom</b>	-	2	3	-	-	1	-	-	-
<b>M.Cushing bei Adenom</b>	-	-	1	-	1	-	-	-	-
<b>Makronoduläre Hyperplasie mit Cushing-Syndrom</b>	-	-	-	-	1	-	-	-	-
<b>subklin. Hypercortisolismus</b>	-	1	-	-	1	-	-	-	-
<b>Adenom aktiv</b>	-	-	-	-	-	1	-	-	-
<b>Myelolipom</b>	-	-	1	1	-	-	-	-	-
<b>Zyste</b>	-	-	-	1	1	-	-	-	-
<b>Phäochromozytom</b>	-	-	3	2	1	2	-	1	-
<b>Neurofibrom</b>	-	-	-	-	1	-	-	-	-
<b>Adenom/Hyperplasie bei Hypophysentumor</b>	-	-	1	-	2	-	-	-	-
<b>M.Addison nach NN-Tbc</b>	-	-	-	1	-	-	-	-	-
<b>Lymphom bei NHL</b>	-	-	3	-	1	-	-	-	-
<b>Metastase</b>	-	7	24	23	20	15	14	7	10
<b>primäres NN-Carzinom</b>	-	-	-	-	-	-	-	1	1
<b>keine Diagnosesicherung</b>	2	14	16	10	6	5	2	4	2
<b>Gesamt</b>	7	55	96	61	40	24	17	13	13

Der größte benigne Nebennierentumor mit 7,8 cm war ein Phäochromozytom, der kleinste ein inaktives Adenom/Hyperplasie mit 0,6 cm. Den größten Durchmesser aller Nebennierenläsionen mit 20 cm wies ein primäres Nebennierenkarzinom auf.

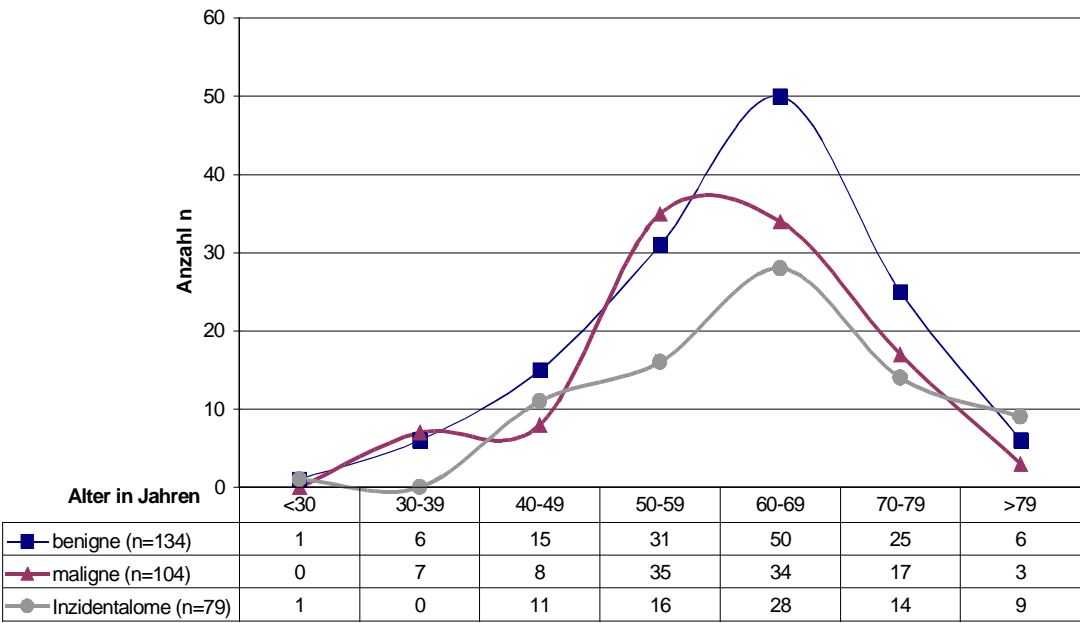
**Abb. 7.5:** Hauptentitäten und Größe der NN-Läsionen



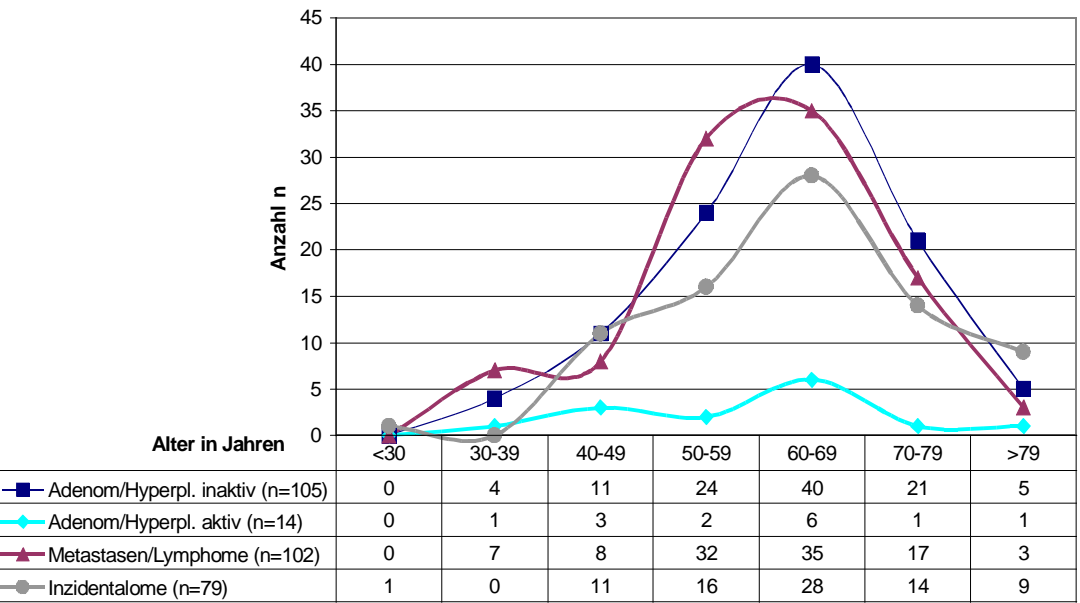
**Abb. 7.6:** Hauptdiagnosen und Größe der NN-Läsionen



**Abb. 7.7:** Hauptentitäten der NN-Läsionen und Patientenalter



**Abb. 7.8:** Hauptdiagnosen der NN-Läsionen und Patientenalter

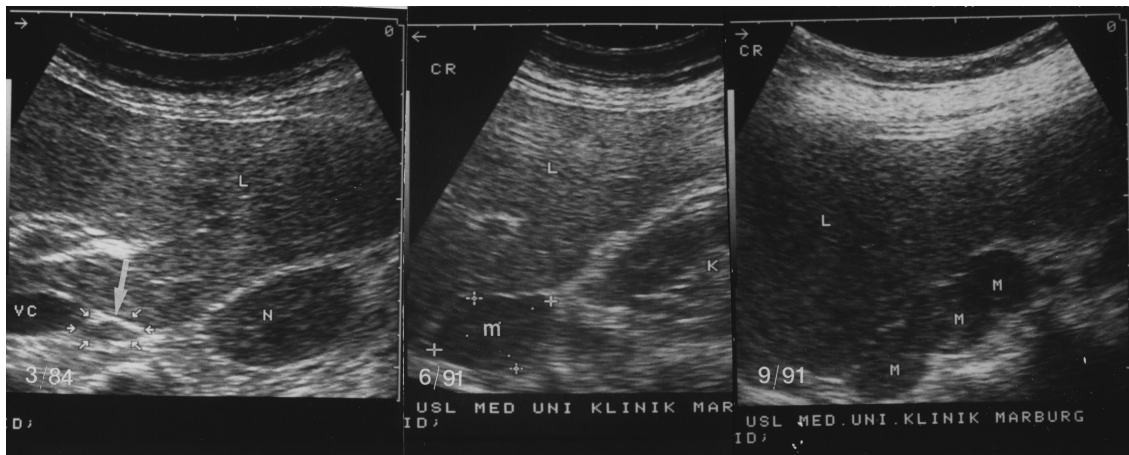


**Tab. 7.2:** Sonographische Verdachtsdiagnosen und gesicherte Enddiagnosen (n=293)

<b>Sonograph. Verdachtsdiag.</b>	<b>Endgültige Diagnose</b>	<b>Anzahl</b>
Metastase n=162	Metastase	95
	V.a. Metastase	27
	inaktives Adenom/Hyperplasie	34
	primäres NN-Carzinom	1
	Adenom/Hyperpl.bei Hypophysentumor	1
	unklar	4
allgemein NN-Tumor n=35	inaktives Adenom	22
	Aldosteronom	1
	subklin.Hypercortisolismus	1
	Myelolipom	1
	Zyste	1
	Phäochromozytom	2
	Metastase	3
	V.a. Metastase	2
	Primäres NN-Carzinom	1
	V.a. NN-Carzinom	1
Adenom n=63	inaktives Adenom	43
	V.a.inaktivesAdenom	17
	V.a.aktives Adenom	1
	subklin. Hypercortisolismus	1
	unklar	1
hormonaktiver Tumor n=11	M.Cushing bei NN-Adenom	2
	M.Cushing bei makronodulärer Hyperplasie	1
	M.Conn	5
	inaktives Adenom	1
	Adenom/Hyperpl. bei Hypophysentumor	1
	V.a.Adenom bei ektooper ACTH-Prod.	1
Phäochromozytom n=10	benignes Phäochromozytom	7
	hormonaktives Adenom	1
	Myelolipom	1
	Zyste	1
Sonstiges		12



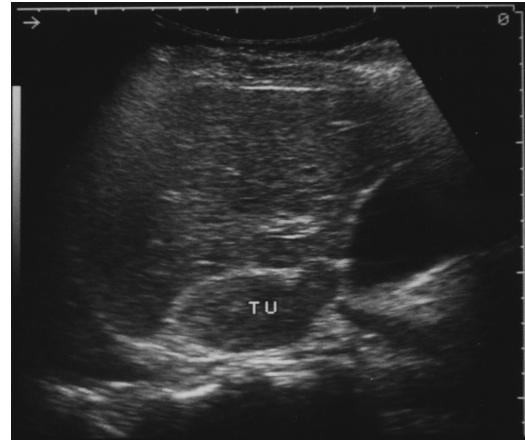
**Abb.: 7.9:** NN-Metastase rechts eines SCLC; Größenzunahme in der Verlaufskontrolle



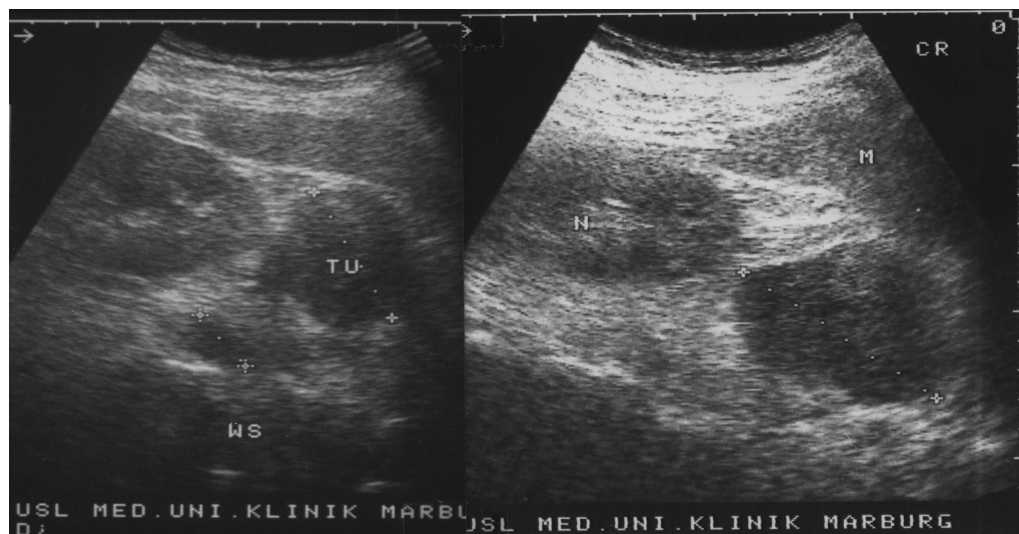
**Abb.: 7.10:** NN-Adenom links



**Abb.: 7.11:** NN-Metastase re eines SCLC



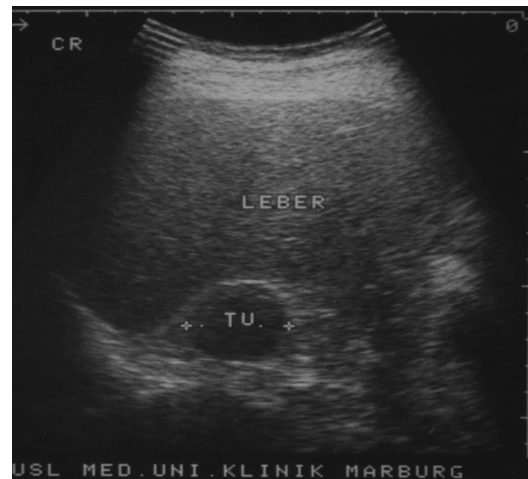
**Abb. 7.12:** Progredierendes NN-Neurofibrom bei M.Recklinghausen



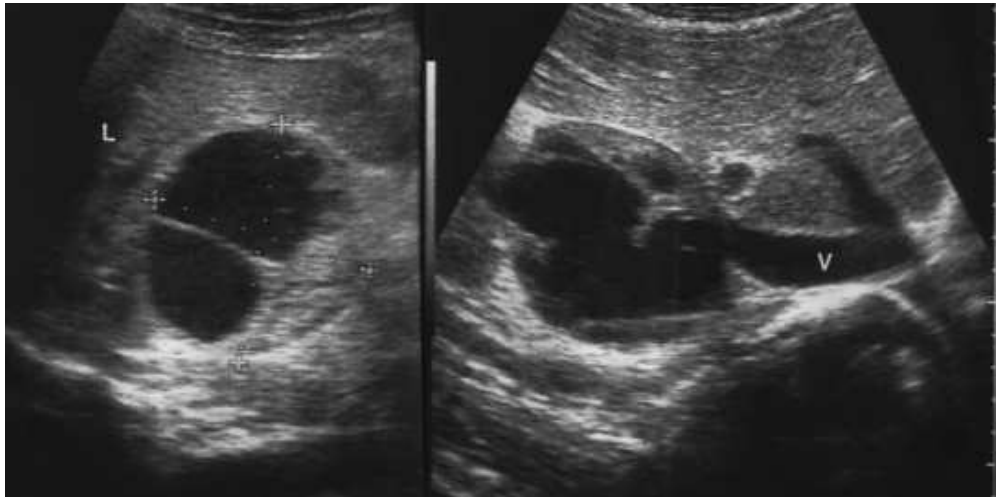
**Abb. 7.13:** Endokrin aktives NN-Adenom links (ca. 5x3 cm, mit zystischen Areale)



**Abb. 7.14:** NN-Adenom rechts (ø 3,5 cm)



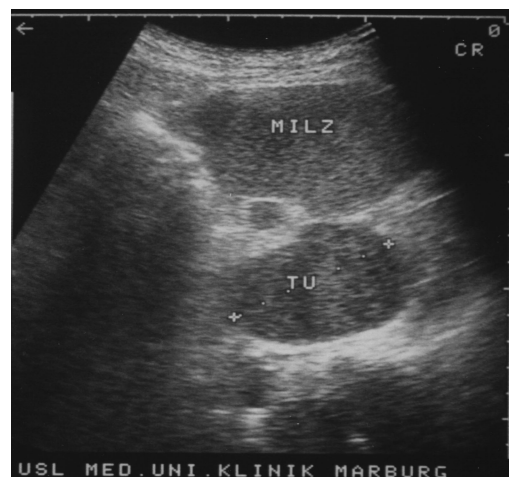
**Abb. 7.15:** Benignes Phäochromozytom rechts (ca. 7x8 cm, zystisch-septiert)



**Abb. 7.16:** NN-Adenom rechts (2,5 cm)



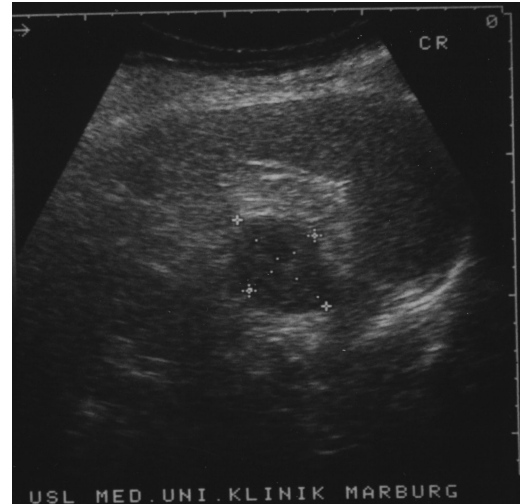
**Abb. 7.17:** NN-Metastase links eines Schilddrüsenkarzinoms (6,3 cm)



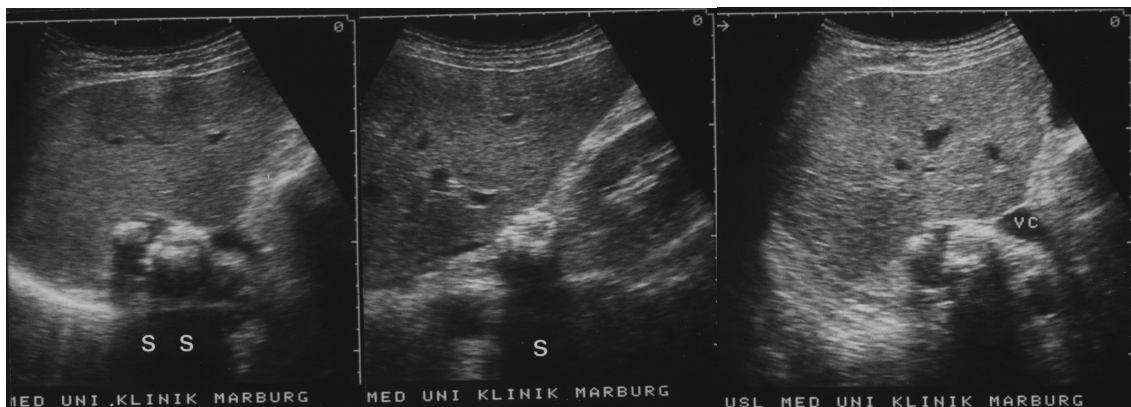
**Abb. 7.18:** NN-Metastase rechts eines Mammakarzinoms (5,7 x 2,7 cm)



**Abb. 7.19:** Benignes Phäochromozytom links (4,5 x 3,1 cm)



**Abb. 7.20:** NN-Tumor rechts eines Bronchialkarzinoms (Diagnose nicht gesichert, entweder verkalkte NN-Metastase oder Z. n. NN-Tbc)



**Abb. 7.21:** NN-Adenom rechts (2,3 cm)



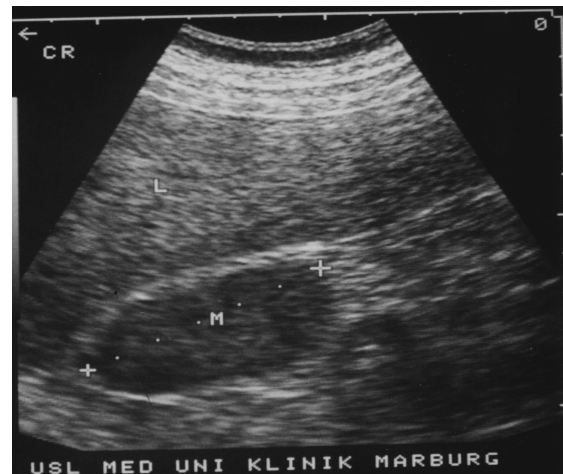
**Abb. 7.22:** NN-Adenom rechts (ø 3,8 cm)



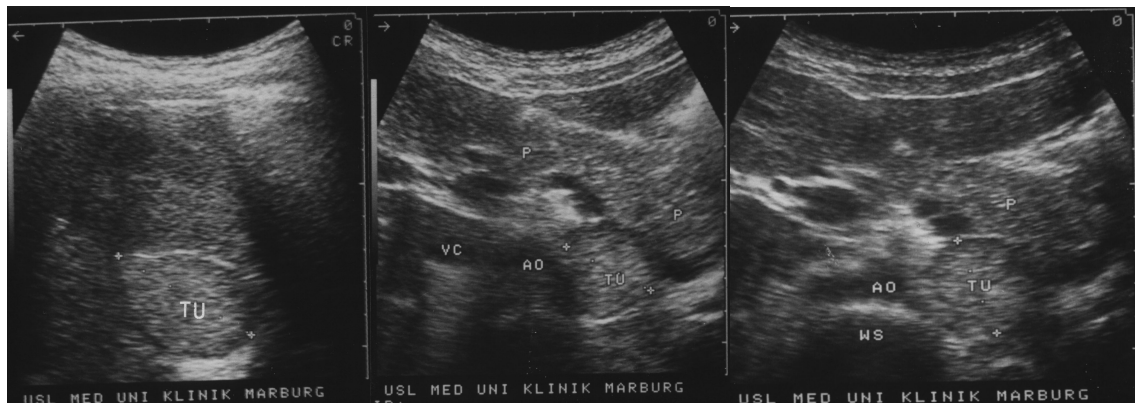
**Abb. 7.23:** Verdacht auf NN-Metastase eines Ösophaguskarzinoms (ca. 8x8 cm, mit zystischen Anteilen)



**Abb. 7.24:** Verdacht auf NN-Meastase rechts eines Carzinoids (5,8 cm)



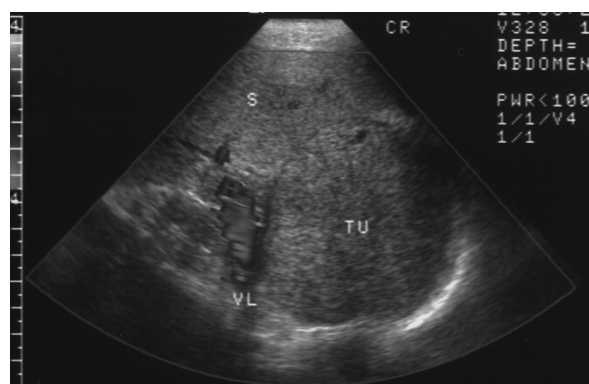
**Abb. 7.25:** Phäochromozytom links (ca. 5x3 cm)



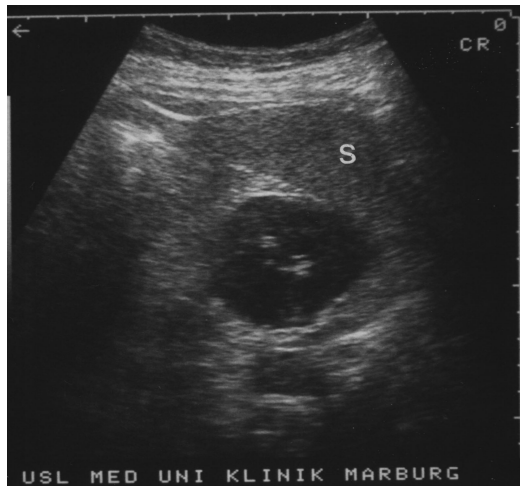
**Abb. 7.26:** NN-Metastase rechts eines SCLC (ca. 9x10 cm, inhomogen)



**Abb. 7.27:** NN-Metastase links eines SCLC



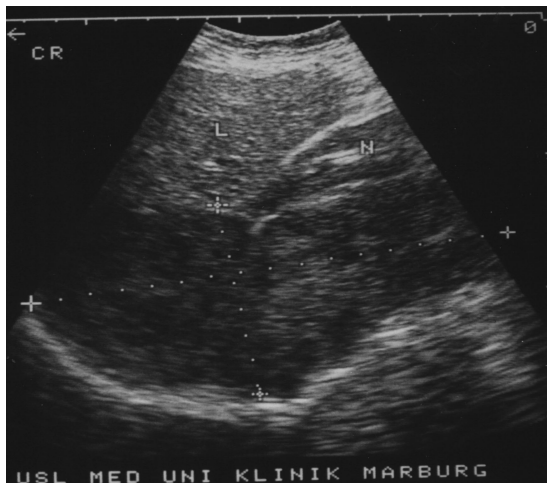
**Abb. 7.28:** NN-Metastase links eines Osteosarkoms



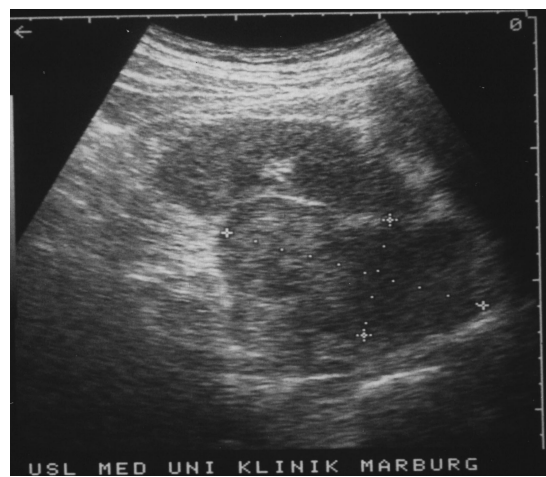
**Abb. 7.29:** Phäochromozytom rechts (5,7 x 4,0 cm, inhomogen)



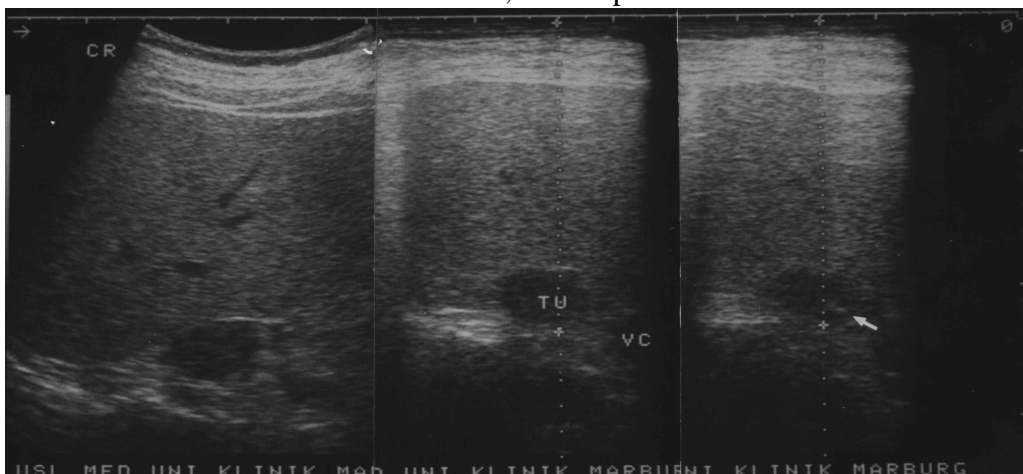
**Abb. 7.30:** NN-Karzinom rechts (15,9 x 7,3 cm)



**Abb. 7.31:** NN-Metastase links eines NSCLC (9,3 x 4,5 cm, inhomogen)

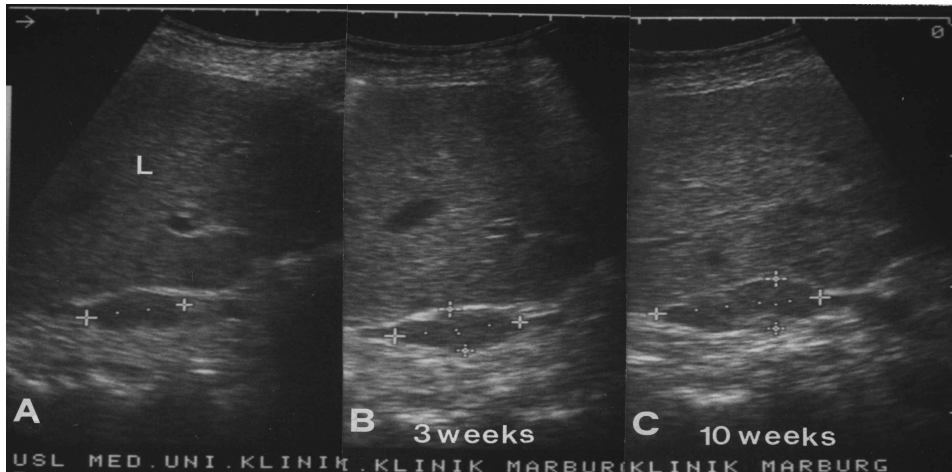


**Abb. 7.32:** Punktion eines NN-Tumors, transhepatisch





**Abb. 7.33:** NN-Metastase rechts eines SCLC, Größenzunahme in der Verlaufskontrolle



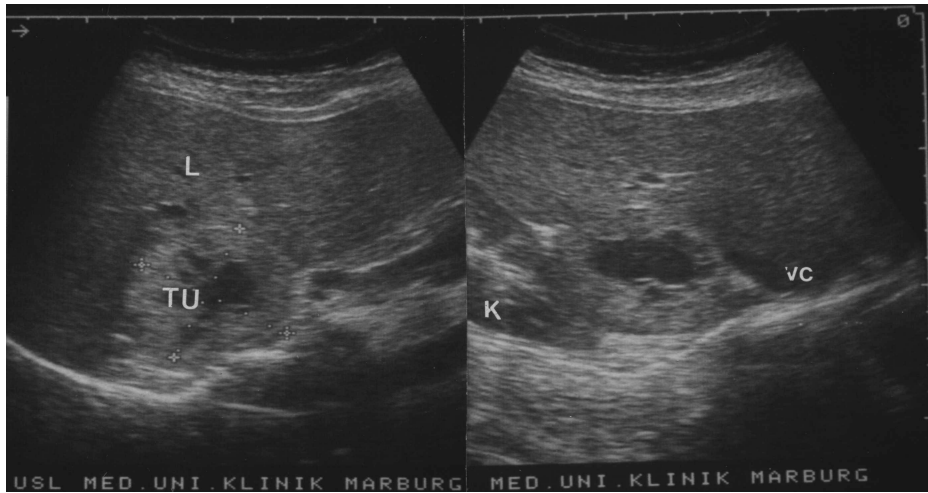
**Abb. 7.34:** NN-Metastase eines Prostatakarzinoms (ca. 10x7 cm)



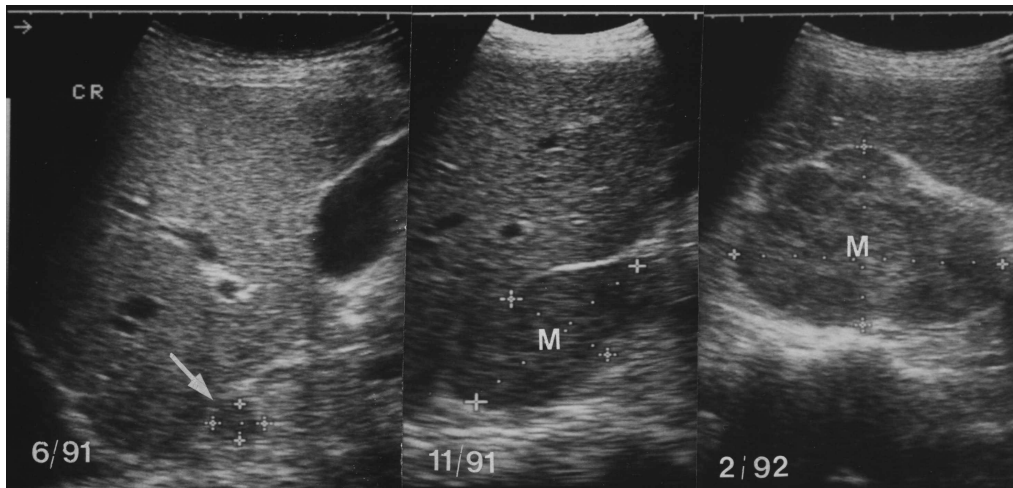
**Abb. 7.35:** Phäochromozytom rechts, zystisch



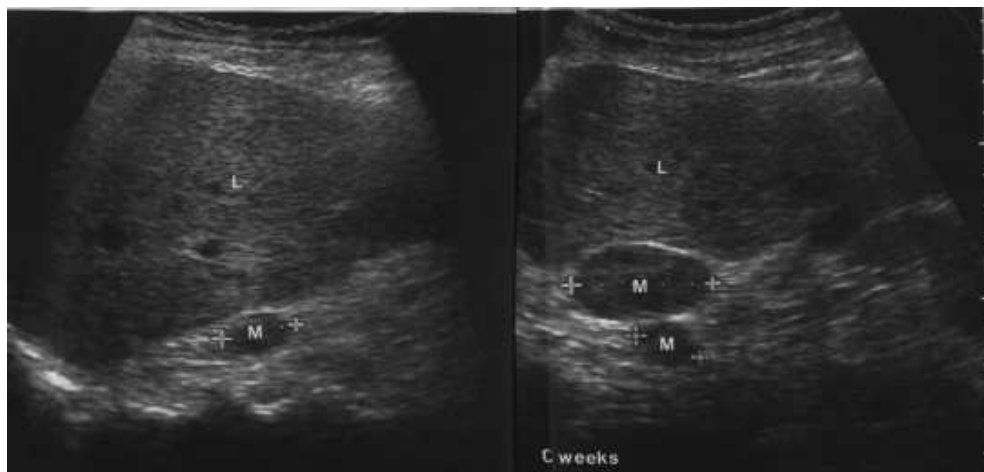
**Abb. 7.36:** Phäochromozytom rechts (5,6 x 5,3 cm, mit zystischen Anteilen)



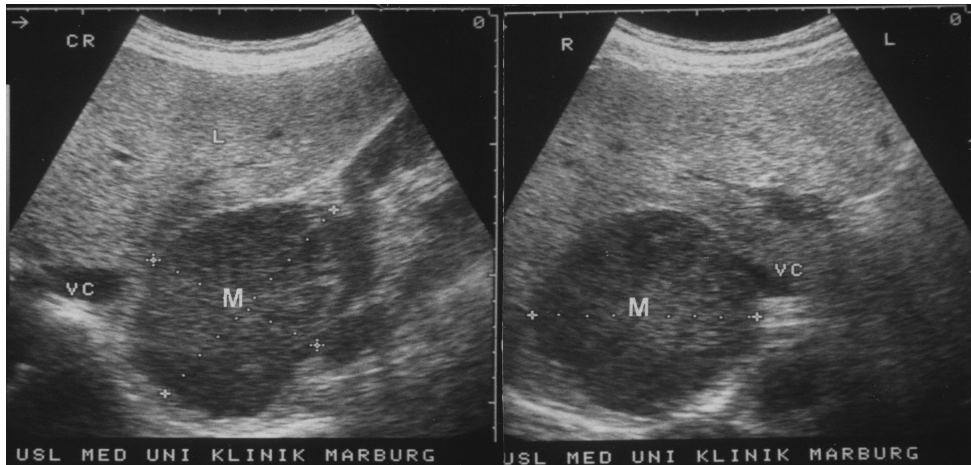
**Abb. 7.37:** NN-Metastase rechts eines NSCLC (6/91 - 1,9x1,3 cm)



**Abb. 7.38:** NN-Metastasen rechts eines Kolonkarzinoms



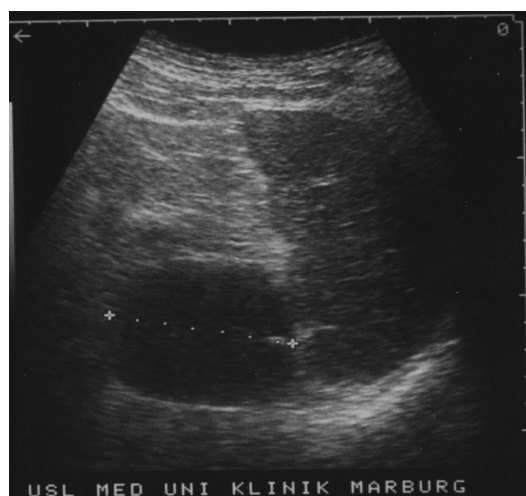
**Abb. 7.39:** NN-Metastase rechts eines NSCLC (9,5 x 6,9 cm)



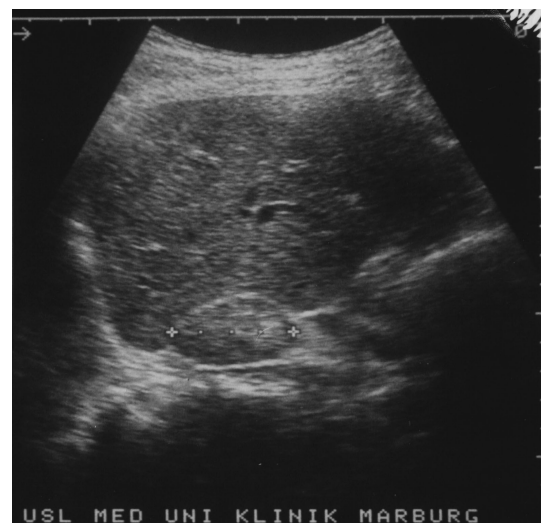
**Abb. 7.40:** NN-Metastase rechts eines NSCLC (10,1 x 5,9 cm)



**Abb. 7.41:** NN-Adenom links ( $\varnothing$  6,6 cm, echoarm mit randständigen Verkalkungen)

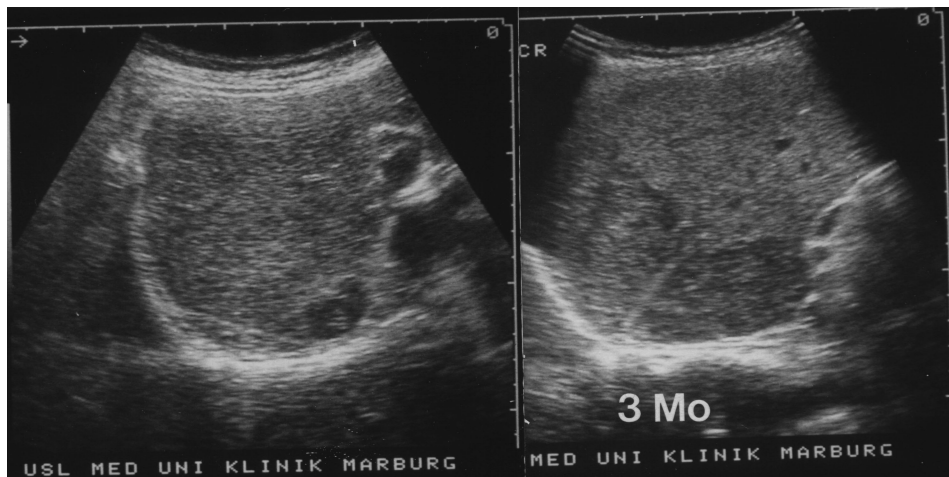


**Abb. 7.42:** NN-Metastase rechts eines Kolonkarzinoms (4,1 cm)

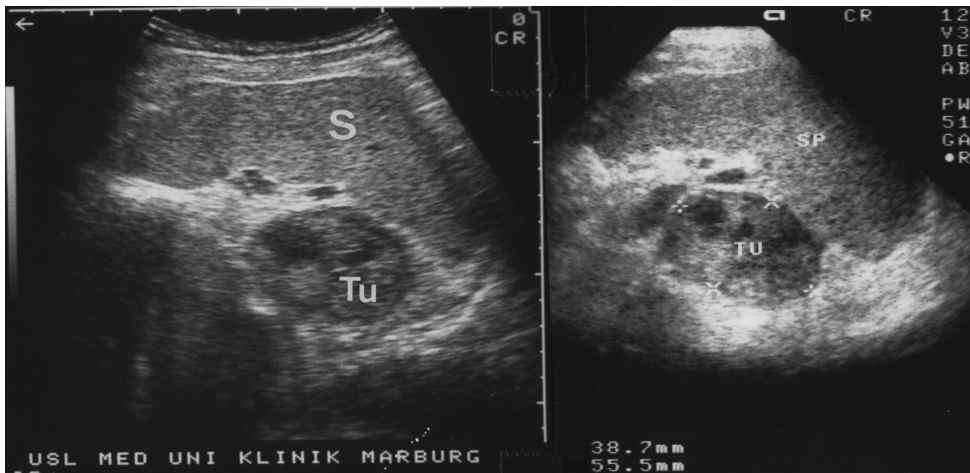




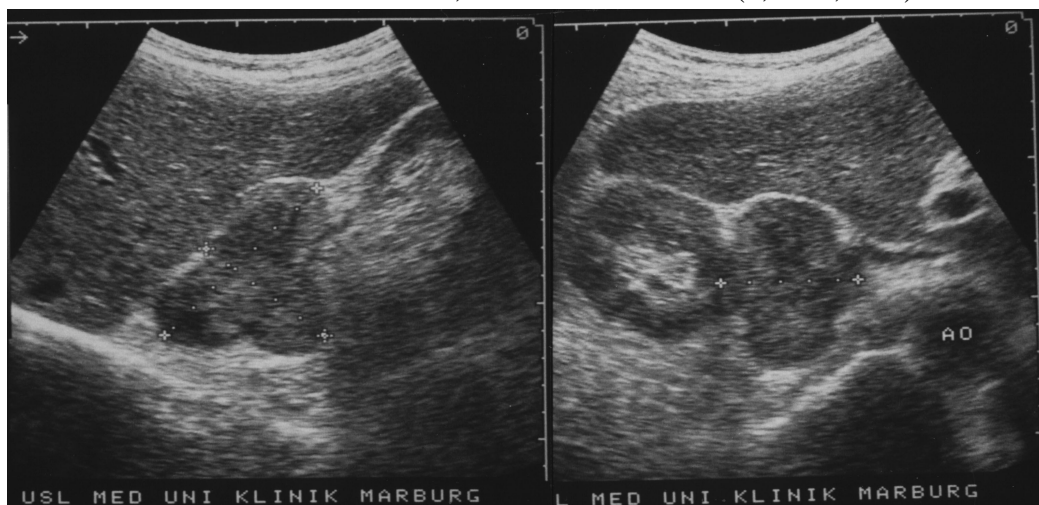
**Abb. 7.43:** Rezidiv eines atypischen Ewing Sarkoms in Form einer NN-Metastase re



**Abb. 7.44:** Benignes Phäochromozytom links (ca. 5x4 cm, mit zystischen Anteilen)



**Abb. 7.45:** NN-Tumor bei NSCLC, V. a. NN-Metastase (7,4 x 5,1 cm)



## **Akademische Lehrer**

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren  
Universitätsprofessoren und Dozenten

Arnold, Aumüller G, Aumüller, Barth, Basler, Bauer, Baum, Beato, Bertalanffy, Bien,  
Bolm, Christiansen, Daut, Effendy, Engel, Engenhardt, Feuser, Fischer, Fruhstorfer,  
Fuhrmann, Fuhs, Gemsa, Geus, Görg, Gotzen, Gressner, Griss, Gröne, Grzeschik,  
Habermehl, Happle, Hasilik, Havemann, Hesse, Höffken, Kälble, Kern, Kleine, Klenk,  
Klose, Koch, Koolman, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhn, Lang, Lange, Lauer,  
Lennartz, Löffler, Maisch, Mennel, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Nies,  
Oertel, Pfab, Radsak, Remschmidt, Röhm, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Schmidt,  
Schneider, Schüffel, Schulz, Schulze, Schwarz, Schweigerer, Seifart, Seitz, Seyberth,  
Slenczka, Steiniger, Stinner, Sturm, Suske, Thomas, Vohland, Voigt, Weihe, Werner,  
Westermann, von Wichert

Meine akademischen Lehrer an der TU Dresden im Praktischen Jahr waren die Damen  
und Herren Universitätsprofessoren und Dozenten

Altmann, Kotte, Ludwig, Wunderlich

## **Danksagung**

In erster Linie gilt mein Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. Christian Görg. Er hat mir diese Arbeit ermöglicht und mir immer mit konstruktiver Kritik, Rat, Geduld und persönlichem Engagement zur Seite gestanden. Auf besondere Weise und mit Begeisterung konnte er einem die sonographische Untersuchung nahe bringen.

Für die statistische Auswertung der Arbeit möchte ich mich bei Frau Dr. Range von der TU-Dresden bedanken. Ich bin sehr dankbar für die komplikationslose Beratung und Betreuung, da die Arbeit eigentlich zur Universität Marburg gehört.

Danken möchte ich auch meinem Partner und Sambo Uli für die Hilfe und Geduld bei den manchmal fast aussichtslosen Kämpfen mit dem Computer.